Aus dem Pathologischen Institut der Charité Berlin
Direktor Professor Dr. R. Rößle

Über anatomische Grundlagen multipler Blutdrüsenerkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Margarete Reimann
aus Berlin

Tag der Promotion: 1. September 1935

Druck von R. Oldenbourg, München und Berlin

291

Gedruckt mit Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Referent: Prof. Dr. Rößle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Beobachtung gemeinsamer morphologischer Merkmale weit voneinander getrennt liegender Drüsen — nämlich der blutnahen Lagerung ihrer spezifischen Zellen — und die Entdeckung ihrer physiologischen Wechselbeziehungen hat zu ihrer Zusammenfassung in einem System geführt. Die Tatsache, daß mehrere dieser Blutdrüsen gemeinsam erkranken können, hat diese Zusammenfassung bestätigt.

Als multipel möchte ich im folgenden nur die Erkrankungen bezeichnen, bei denen sich anatomische Veränderungen mehrerer Blutdrüsen finden, die man nach heutigen Anschauungen nicht durch physiologische Abhängigkeiten innerhalb des Systems erklären zu können glaubt. So möchte ich die Akromegalie wie die hypophysäre Kachexie ausschließen, da hier Erkrankungen der Hypophyse mit sekundären Erkrankungen der übrigen Blutdrüsen vorliegen. — »Blutdrüsenerkrankungen« im eigentlichen Sinne scheinen mir nur diejenigen zu sein, bei denen die klinische Grundkrankheit von den Blutdrüsen ausgeht und die anatomischen Veränderungen, bis auf interkurrente Infekte, elektiv auf die Blutdrüsen beschränkt sind. So muß auf sehr interessante, aber unklare Fälle aus Grenzgebieten verzichtet werden, wie z. B. auf den von Murri beschriebenen, bei dem sich anatomische Veränderungen mehrerer Blutdrüsen und fibröse Atrophie der sympathischen Ganglien fanden bei der klinischen Kombination von Morbus Addisonii, Sklerodermie und symmetrischer Gangraen.

Das gemeinsame Versagen mehrerer Blutdrüsen ohne Ausnützung physiologischer Kompensationsmöglichkeiten innerhalb des Systems ist zuerst in der französischen Klinik (Claude und Gougerot 1907) als »Insuffisance pluriglandulaire« beschrieben. In den anschließenden Veröffentlichungen (Grasset u. a.) macht sich die Tendenz bemerkbar, alle monoglandulären Erkrankungen als Erkrankungen des ganzen Systems aufzufassen ohne das Bedürfnis nach methodischen Sektionen: so bringt Sourdel bei 63 Fällen klinischer Beobachtungen nur 8, zum Teil sehr lückenhafte Autopsieberichte. Der Begriff »pluriglanduläre Insuffizienz« ist noch heute rein klinisch, denn pluriglanduläre Symptome können bei vielen monoglandulär bedingten Erkrankungen auftreten (Akromegalie, Basedow, Myxoedem).

Beim Versuch, klinische Symptome mit anatomischen Schädigungen in Einklang zu bringen, hat Falta (1912) das Krankheitsbild

der »multiplen Blutdrüsensklerose« scharf umrissen. Er hat in einzelnen Fällen neben klinischen Ausfallserscheinungen von Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren und Keimdrüsen anatomische Veränderungen all dieser Drüsen gefunden, deren Wesen er in einer hochgradigen »sklerotischen Atrophie« erblickte. Die Ursache dieser Systemerkrankung suchte er in einem »in manchen Fällen nicht näher definierbaren, aber vielleicht immer infektiösen Krankheitsprozeß, der mehrere Blutdrüsen gleichzeitig ergreift«. Falta hält darum die Bezeichnung »multiple Blutdrüsenentzündung« in den meisten Fällen für noch zutreffender.

Im neueren Schrifttum mehren sich die Befunde, die im Widerspruch zur generellen Annahme einer entzündlichen Genese stehen. Lindemann (1923) fand eine höchstgradige reine Atrophie von Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren, Eierstöcken, daneben von Mamma, Genitale, Pankreas, Haut. Der so auffallende reaktionslose Parenchymschwund innerhalb eines ganzen Systems führte ihn dazu, eine angeborene Minderwertigkeit dieser Organe anzunehmen, die erst die Möglichkeit gäbe zu ihrer elektiven Vergiftung. Held kommt später aus ähnlichen Erwägungen zu der Bezeichnung »multiple Blutdrüsendystrophie«, die sich im Schrifttum aber nicht durchgesetzt hat.

Für den häufigeren thyreo-suprarenalen Typ der multiplen Blutdrüsenerkrankung, der als anatomische Gesetzmäßigkeit eine Atrophie und Lymphocytose der Nebennieren und der Schilddrüse aufweist, glaubt M. B. Schmidt (1926) bei Fehlen eines Infektes in der Anamnese und bei völligem Mangel spezifisch-entzündlicher Veränderungen im histologischen Bilde mit Bestimmtheit eine solche konstitutionell bedingte Hinfälligkeit annehmen zu müssen. Auf diese Fähigkeit der Blutdrüsenzellen zu »primärer, offenbar ganz selbständiger Atrophie« gründet er eine Parallele zu primären Systemerkrankungen des Rückenmarks. Bisher ist aber noch in keinem Fall weder des hypophyseo-thyreo-suprarenalen noch des thyreo-suprarenalen Typs der Versuch gemacht, die Annahme einer konstitutionellen Minderwertigkeit des Blutdrüsenparenchyms durch den Nachweis vielleicht noch anderer körperlicher Merkmale abnormer Konstitution zu stützen.

Bemerkenswert ist, daß in keinem Fall thyreo-suprarenaler Erkrankung der Veränderung der Schilddrüse klinische Ausfallserscheinungen entsprechen, somit eine »pluriglanduläre Insufficienz« entstand. Sie verlaufen unter dem Bilde eines typischen Morbus Addisonii, für dessen Substrat, die Schrumpfnebenniere, neben »primärer Atrophie« (M. B. Schmidt, Kraus, Blasek, Köhler, Klingner) eine »cytotoxische Schrumpfung« auf Grund einer haematogenen Noxe angenommen wurde (Kovacs, Kreibig, Omelskij). Für eine gegenseitige Abhängigkeit der Veränderungen in Nebennieren, Schilddrüse und der von Blasek daneben beschriebenen Degenerationen der Basophilen des Hypophysenvorderlappens findet sich im Schrifttum kein

Beweis, nachdem die von Kreibig geäußerte Vermutung einer Abhängigkeit der Schilddrüsenveränderung vom Nebennierenschwund, als Reaktion auf Überbeanspruchung, von R. Köhler im Tierversuch nicht bestätigt werden konnte.

Der Befund von isolierter Schrumpfnebenniere (R. Köhler, 2. Fall) und die Häufigkeit der Lymphocytose auch in atrophischen Schilddrüsen anderer Genese (druckatrophische Strumen, von Werth) läßt an die Möglichkeit des zufälligen Zusammentreffens zweier selbständiger Erkrankungen neben der Annahme einer durch die Zugehörigkeit zum System gegebenen Disposition denken.

Ob diese Möglichkeit auch für den hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typ besteht, ist sehr zweifelhaft; denn eine gemeinsame konstitutionelle Schwäche wird um so wahrscheinlicher, je mehr Verwandte innerhalb des Systems betroffen und je gleichartiger die gefundenen Veränderungen sind.

Hingegen können wir nur durch ein solches Herauslösen aus dem System, ein betontes Hervortreten der Partialkonstitution der Organe, uns Fälle verständlicher machen, in denen sich Hyperfunktion einer Drüse mit unphysiologischer Hypofunktion einer anderen klinisch und anatomisch kombinieren, wie z. B. Addison und Basedow (Rößle, 1914). Der Hyperfunktion der Schilddrüse entspräche nach dem Schema von Eppinger, Falta und Rudinger eher eine Hyperfunktion der Nebennieren, dagegen sind Atrophien der Nebennierenrinde häufig bei Myxoedem gefunden. — Völlig versagen müssen unsere Erklärungsversuche gegenüber solcher Kombination endokriner Erkrankungen, wie in dem von Redlich veröffentlichten Fall: klinisch bestanden bei einem 18jährigen Mann neben Symptomen von Hyper- wie Hypofunktion der Nebennieren (reichliche Bartbehaarung, RR 160/75 mm Hg, Glykosurie, Adynamie) deutliche Hypophysenhinterlappensymptome: Diabetes insipidus, Fettsucht — und alle Zeichen einer schweren essentiellen Osteomalacie (im Röntgenbild Bikonkav-Linsenform und verminderter Kalkgehalt der Wirbel, starke Schmerzen bei Bewegung). Bei der Sektion wurde eine stark atrophische Hypophyse (250 mg), eine stark atrophische linke Nebenniere (2,2 g) gefunden, an Stelle der rechten ein typisches Hypernephrom. Die Epithelkörperchen waren um das Vierfache vergrößert (0,2 g). Wenn auch die Epithelkörperchenhyperplasie nach Erdheim wahrscheinlich als Folge des gesteigerten Kalkstoffwechsels bei Osteomalacie wie anderen Knochenerkrankungen anzusehen ist, also als zweite Krankheit, so ist auch das Zusammentreffen von Hypophysenveränderungen mit Geschwulst der einen und Atrophie der anderen Nebenniere merkwürdig und noch nicht beschrieben. — Wir müssen uns hier mit der Konstatierung kombinierter endokriner Erkrankungen und anscheinend entsprechender multipler anatomischer Veränderungen begnügen, ohne noch eine Gesetzmäßigkeit zu finden.

Einen einzigen Anhaltspunkt für eine erbliche Disposition für Hypophysenerkrankung könnte in diesem Falle die Anmerkung geben, daß starke Fettleibigkeit noch bei anderen Familienmitgliedern vorkam.

Eine Gesetzmäßigkeit in dem oben erwähnten Sinne physiologischer Kompensationsmöglichkeiten innerhalb des Systems könnten wir im Falle Werthemanns finden: ein Patient mit Basedow wird operiert. Zunächst tritt Besserung ein, dann rasche Kachexie. Die Sektion ergibt: Sklerose des Hypophysenvorderlappens, der Nebennieren und Leber, Pankreasatrophie. Man könnte hier an eine sekundäre ausgleichende Hyperfunktion der Schilddrüse denken, an ein »Syndrom pluriglandulaire de balancement« (Claude und Gougerot). Umgekehrt tritt ja im Tierversuch nach Thyreoidektomie sowie bei der menschlichen Kachexia strumipriva Vergrößerung der Hypophyse auf.

Zu den anatomischen Veränderungen an Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren und Keimdrüsen, die in den meisten Fällen dem klinischen Bilde der Faltaschen Blutdrüsensklerose entsprechen, können noch Veränderungen anderer inkretorischer Drüsen hinzutreten: Thymushyperplasie im ersten Fall von Usadel, eine hochgradige Atrophie von Pankreas und Epithelkörperchen (Lindemann), Pankreasatrophie (Dimmel), Epiphysenhypertrophie (Held). In beiden Fällen von Pankreasatrophie trat kein Diabetes auf, obwohl im Falle von Dimmel das Pankreas statt 60 bis 88 g (Normalgewicht nach Rößle-Roulet) nur 29,7 g wog und stark verkleinerte, wenn auch an Zahl nicht verminderte Inseln zeigte. Im Falle von Gougerot und Gy waren alle parenchymatösen Organe sklerotisch (Leber, Milz, Nieren, Pankreas).

Eingehende, zugleich klinisch und pathologisch-anatomisch beschriebene Fälle des hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typs mit histologischen Untersuchungen der veränderten endokrinen Drüsen sind selten. In der mir zur Verfügung stehenden Literatur habe ich nur folgende Fälle gefunden: Ponfick (1899), Maresch (1914), Uemura (1917), Lindemann (1922), Held (1926), Richter (1929), Usadel, 1. Fall (1933).

Den Fall von Donath-Lampl (1920) möchte ich ausschließen, da die Hypophyse nicht verändert war, also eher ein thyreo-suprarenales Syndrom vorlag. Klinisch bestand ein typischer Addison. Auch der sehr sorgfältig beschriebene Fall von Veit-Hochstetter gehört nicht hierher. Die Schilddrüse war unverändert, die leichte Nebennierenrindenatrophie kann als abhängig von einer primären exogenen Hypophysenerkrankung gedeutet werden, worauf aber weiter unten noch näher eingegangen werden soll. Klinisch boten Schilddrüse und Nebenniere keine Ausfallerscheinung, sondern Hypophysenhinterlappensymptome beherrschten das Krankheitsbild. Die Fälle von Thür (1928) und Heinrichs (1932) möchte ich ausscheiden, da sie m. E. eher dem Bilde der Simmondsschen Krankheit entsprechen, deren Abtrennung

vom hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typ noch näher erörtert werden muß. Ebenso ist mir die Stellung des Falles von Dimmel (1926) zweifelhaft. Auch die Stellung des zweiten Falles von Usadel ist nicht klar: beim klinischen Bilde des Myxoedems war die Schilddrüse hochgradig atrophisch, die Ovarien klimakterisch zurückgebildet, die Nebennieren o. B. Die Veränderungen im Hypophysenvorderlappen (leichte Fibrose) scheinen so unbedeutend (Gewicht 700 mg), traten klinisch auch nicht eindeutig in Erscheinung, daß hier wohl von einem thyreo-genitalen Syndrom gesprochen werden kann (klinisch von Borchardt als thyreo-sexuelle Insufficienz beschrieben).

So sind bei genauer Sichtung des Schrifttums die Fälle des hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typs, also einer anatomischen Systemerkrankung, äußerst selten, die Ansichten über ihre Entstehung sehr verschieden. — In das System in funktionellem, wie morphologischem Sinn kann hier nur der Vorderlappen der Hypophyse als drüsiges Organ einbezogen werden. Die Keimdrüsen sind in der Bezeichnung des Typs nicht enthalten, da ihr Ausfall beim Ausfall der drei übergeordneten Drüsen selbstverständlich ist und im einzelnen Fall die Frage der Selbständigkeit auch ihrer Erkrankung einer genaueren Untersuchung bedarf, ja oft nicht zu entscheiden ist.

Die im folgenden beschriebenen beiden Fälle sind dadurch merkwürdig, daß sie beim gleichen klinischen Bilde des Myxoedems grundverschiedene anatomische Veränderungen mehrerer Blutdrüsen zeigen. Der erste Fall wurde in der Medizinischen Universitätsklinik in Basel (Prof. Staehelin) beobachtet:

Krankengeschichte: Die 52jährige Ehefrau K. T.-C. wird am 3. 12. 27 in die Klinik aufgenommen, stirbt dort am 4. 12. 27. Aus der Vorgeschichte, die leider nicht genau aufgenommen werden konnte, da die Pat. nur italienisch sprach, ist wichtig: keine Krankheiten in der Familie, auch der Schilddrüse nicht, Mann und erwachsene Kinder gesund. Sie selbst sei früher nie krank gewesen. Sie sei seit diesem Sommer abends oft müde gewesen, habe Herzbeschwerden gehabt (Herzklopfen, auch oft unregelmäßig) und habe geschwollene Beine gehabt. Seit den letzten Tagen habe sich etwas Katarrh eingestellt, weswegen sie eingewiesen wurde. Der einweisende Arzt erwähnte noch, sie sei etwas beschränkt gewesen und habe einen schwankenden Gang gehabt, als würde sie immer umfallen wollen.

Klinischer Befund: Mittelgroße Pat. von kräftigem Körperbau, ordentlichem E. Z. Eher passives Verhalten, körperlich und psychisch. Haut überall leicht oedematös, pastös, prall. An den Tibiaflächen leichte Dellen eindrückbar. Cyanose besteht nicht. Die Lidspalten sind eng, Lider leicht oedematös. Augenbewegungen frei. Hals: keine Struma, Thyreoidea kaum zu palpieren. Abdomen adipös. Alle normalen Reflexe vorhanden, keine pathologischen.

Verlauf: 4. 12. die Pat. klagt über Ohren- und Kopfschmerzen, sonst Wohlbefinden. Herzaktion: Bradykardie von 36. Trigeminusrhythmus. In der Nacht 2 Uhr 30 noch nichts Besonderes, 2 Uhr 40 plötzlicher Exitus letalis. Die klinische Diagnose lautete: Akuter Herztod, Myocarditis. Arythmie, teilweise Block. Myxoedematöser Status.

Sektion (Nr. 781/27, gekürzt) am 4. 12., 14 Uhr 15, ergab: Leiche einer nicht ganz mittelgroßen Frau. Das Haupthaar ist schwarzbraun, nicht reichlich, leicht grau. Ein Schnurrbart besteht nicht. Achselbehaarung nicht vorhanden. Schambehaarung nur in ganz geringem Umfange über den großen Schamlippen vorhanden, sonst Fehlen und nur in Form von feinsten Lanugohärchen sichtbar. Die Hautfarbe überall blaß, leicht gedunsen. Der Gesichtsausdruck, besonders an den Augen, an Mund- und Nasenwinkeln deutlich pastös. Die Augen sind infolgedessen wie leicht zugekniffen. Nach Öffnen des geschlossenen Mundes liegt eine auffallend plumpe Zunge vor. Der rechte Oberkiefer zeigt zwei wenig gut erhaltene Praemolaren, der Unterkiefer in seiner Substanz schon verschmälert, zahnlos, leicht vorstehend. Das Fettpolster der Bauchdecken offenbar ziemlich gut. An der linken Hand Deformitäten der Nägel des 2. und 3. Fingers, Nägel kurz. An der rechten Hand ist eine Deformierung des Nagels des 4. Fingers. An den Extremitäten keine wassersüchtigen Anschwellungen. Über dem Rücken reichlich Totenflecke, Totenstarre gut entwickelt. Bei der Öffnung ist das Unterhautfettgewebe von gelber Farbe, 1,5 cm dick über dem Thorax, fast 3 cm in den Bauchdecken. Auf Schnitten sind beide Mammae sehr fettreich, der bindegewebige graue Drüsenkörper auffallend durchfeuchtet. Der Thymus ist vollkommen in einen Fettkörper umgewandelt. Das Herz ist etwas größer als die Leichenfaust, Epicard glatt. Foramen ovale für eine kleine Sonde durchgängig. Rechte Ausflußbahn ganz wenig erweitert, ihre Wandung 0,5 cm breit. Die Fettmuskelgrenze vollkommen unscharf. Tricuspidal- und Pulmonalklappen o. B., ebenfalls Aortaklappen zart. In den Sinus Valsalvae aortae und im Bereich der Brandungslinie gelbe Fleckung der Intima. Die Mitralklappen sind miteinander verwachsen, die Sehnenfäden verkürzt und verdickt, die Schließungsränder stark unregelmäßig verdickt. Die linke Vorhofwand sehr kräftig, das Endocard des linken Vorhofs weiß, ebenfalls das der linken Ausflußbahn. Auf Schnitten durch das braune und stark trübe Myocard sind zahlreiche feine weißliche Schwielen zu erkennen, vereinzelt auch in den Papillarmuskeln, sehr spärliche auch in der Kammerscheidewand. Die Intima der linken Coronararterie zeigt mehrfache gelbe Fleckungen, keine Einengung des Lumens. Die Lungen zeigen bis auf eine schleimig-eitrige, besonders rechtsseitige Bronchitis keinen wesentlichen Befund. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert, symmetrisch, fest. Beide Lappen sind auf Schnitt

grau, glänzend, mit weißlichen, unscharfen Felderungen, die unbestimmt verteilt sind. Die Intima der Aorta weist nur spärliche gelbe Fleckungen auf, die im Bauchteil reichlicher werden. Die Milz ist von richtiger Größe, von mittlerer Festigkeit, auf Schnitt dunkelrot, blutreich, Stützgerüst und Follikel deutlich zu erkennen. Die Leber von richtiger Größe, von zarter Kapsel überkleidet, derb, auf Schnitt blutreich, dunkelrot, mit leichtem Stich ins Bräunliche, Zeichnung deutlich. Pankreas mittelfeinkörnig, gelblich. Beide Nebennieren zentral erweicht, mit sehr schmaler gelber Rindenzone. Beide Nieren leicht aus der Kapsel zu lösen, das Parenchym etwas verfestigt. Auf der Oberfläche zahlreiche ganz flache und einige tiefere Narben. Auf der Schnittfläche deutliche Zeichnung, vermehrter Blutgehalt. Nierenbeckenschleimhaut beiderseits zart. Der Uterus eher klein, die Schleimhaut rötlich. Die Gefäße treten in der Muskulatur über die Schnittfläche vor. Beide Ovarien je bohnengroß, narbig, die Tuben schlank, frei. Im Magendarmkanal nichts, was hier interessierte. Von der Hirnsektion wichtig: die Hypophyse liegt auffallend tief in ihrem Lager, sie ist derb, vor allem klein, ohne deutliche Absetzung des Hinterlappens. — Femoralvenen ohne Pfröpfe, zart.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten: Hypophyse, Epiphyse, Schilddrüse, Nebennieren, Ovarien, Pankreas, Leber, Herz, Mamma, Haut von Oberschenkel. Im folgenden sind die mikroskopischen Befunde nach der Schwere der Veränderungen geordnet.

Hypophyse. Im mikroskopischen Schnitt ist das Organ beträchtlich kleiner, als selbst das makroskopische Aussehen erkennen ließ. Die Kapsel ist stark verbreitert, mehrfach durchblutet und an einer Stelle stärker lymphocytär infiltriert. Sie besteht aus derbem, kernarmem Bindegewebe und schließt verschiedentlich alveolär gebaute Vorderlappenparenchymteile ein. Zum Teil sind diese nur noch als Kernhaufen erhalten. Der Vorderlappen zeigt einen großen Nekroseherd mit zentraler Lichtung, deren Ränder von stark verändertem und zerfetztem Drüsengewebe gebildet werden. Dies ist alveolär gebaut, das dürftige Protoplasma der Zellen hat sich schlecht gefärbt, ist vacuolig entartet, meist fehlen die Kerne oder sind undeutlich. Granulierte Elemente sind nicht mehr zu unterscheiden. Das stützende Bindegewebe dazwischen ist gequollen, kernlos, nicht vermehrt. Abgerissene Teile des nekrotischen Parenchyms liegen in der Mitte des beschriebenen Hohlraums. Die Kapsel über diesem ist auf einigen Schnitten bei der Schnittlegung zerrissen. Daraus läßt sich schließen, daß auch die Zerfetzung der im Innern des Herdes gelegenen nekrotischen Parenchymteile Kunstprodukt ist. — Die äußere Umgrenzung des Nekroseherdes bildet lockeres, durchblutetes Bindegewebe, das im Gebiet der stärksten Kapselverdickung unmittelbar in diese übergeht, im übrigen durch den einzigen Streifen nicht in die Zerstörung einbezogenen Drüsengewebes

von ihr getrennt wird. Dieser Streifen umfaßt in eigenartiger Weise seitlich den Hinterlappen. Er zeigt alveolären Aufbau, inmitten der Alveolen häufig eosinfärbbare Kolloidtropfen, besonders zur vorderen Grenze des Hinterlappens hin. Hier finden sich größere kolloidhaltige Hohlräume. Die Drüsenelemente dieses Streifens, vorwiegend Hauptzellen, seltener Eosinophile, sind häufig ausgefallen, ihr Protoplasma zum großen Teil vacuolig entartet. Ihre Kerne zeigen häufig Chromatolyse und Kariolyse. Die Kapillaren zwischen den Zellballen sind stark gefüllt, in ihrer Umgebung finden sich mehrmals kleinere lymphocytäre Infiltrate.

Der in seiner Struktur nicht veränderte Hinterlappen scheint nicht verkleinert, er ist in den erweichten, zusammengesinterten Vorderlappen gleichsam vorgeglitten, war ja beim Betrachten mit bloßem Auge von diesem nicht deutlich abgesetzt. In den bindegewebigen Septen um die Gefäße eines weit vom Vorderlappen entfernten Bezirkes findet sich eine größere Rundzellenansammlung. Die Kapsel ist auch über dem Hinterlappen verbreitert und enthält einen längeren Gewebestreifen eingeschlossen, in dessen vergleichsweise reichlich pigmentiertem Gliagewebe mehrere Zellnester vom Bau und Aussehen von Vorderlappenepithelien liegen, von denen ab und zu Kolloid umschlossen wird. Diese Zellnester setzten sich kontinuierlich entlang den erwähnten größeren kolloidgefüllten Hohlräumen bis zum Vorderlappen fort. Es scheint sich hier um Epithelien des Vorderlappens zu handeln, deren Einwanderung in den Hinterlappen von der Pubertätszeit ab als physiologische Altersentwicklung bekannt ist (Thom, Erdheim, Aschoff u. a., zitiert nach Rößle). Von den getroffenen größeren Gefäßen zeigt keines Wandentartung oder embolisch-thrombotischen Verschluß.

Zusammengefaßt findet sich im Hypophysenvorderlappen einer 52jährigen Frau ein großer anämischer Nekroseherd mit haemorrhagischer Randzone und starker Bindegewebsvermehrung, dagegen nur geringer rundzelliger Infiltration der Umgebung, sowie Ernährungsstörungen auch des außerhalb des Nekroseherdes gelegenen spezifischen Parenchyms. Es ist das Bild eines älteren Infarkts, und trotz des Fehlens eines Gefäßverschlusses in den zahlreichen Schnitten möchte ich hier einen solchen annehmen. Auf die aus der Gefäßversorgung der Hypophyse sich ergebenden Schwierigkeiten soll weiter unten eingegangen werden.

Mikroskopisch ist die Schilddrüse von stark verbreiterten Bindegewebszügen in ungleich große Felder unterteilt. Dies septale Bindegewebe ist kernarm, derb, homogenisiert und, besonders in der Umgebung der Gefäße, zellig infiltriert, wenn auch nicht in dem starken Maße wie die Parenchymbezirke. Die derben homogenen Fasern durchwachsen oft ein Läppchen, zerlegen es in mehrere kleinere und umklammern einzelne Schilddrüsenfollikel mit breiteren Streifen. Die Gefäße,

besonders die kleineren, sind stark verändert. Sie zeigen Intimawucherungen bis zu völligem Verschluß der Lichtung, an anderen Stellen mehr bindegewebige Sklerose des ganzen Gefäßrohres. — Das Schilddrüsenparenchym selbst ist vermindert, nur zum kleineren Teil kolloidhaltig und dicht zellig durchsetzt. Neben diffusen Lymphocyteninfiltraten finden sich häufig ausgesprochene Lymphfollikel, einige mit deutlichen Keimzentren. Die erhaltenen Schilddrüsenfollikel sind klein, ihr Epithel flach bis kubisch und meist in die Lichtung hinein abgestoßen. Die wenig zahlreichen Kolloidtropfen färben sich mit Eosin stark rötlich und zeigen regelmäßig in ihrer Peripherie heller gefärbte Sekrettropfen, die häufig noch mit je einer Zelle der Peripherie in Verbindung stehen und wie Vacuolen zum dichteren Sekret hinzutreten. (Im Schrifttum als »polständige Sekretion« bekannt.) — Zwischen den überall zugrunde gehenden Schilddrüsenfollikeln finden sich ab und zu auch eosinophile und neutrophile Leukocyten, Plasmazellen und häufiger histiocytäre Elemente. Ähnliche gemischtzellige Infiltrate finden sich auch um die Gefäße. Geschlossene, rein leukocytäre, abszeßähnliche Gebilde kommen aber nicht vor, und es überwiegt bei weitem die rundzellige Infiltration.

Im ganzen bietet sich das Bild einer chronisch-entzündlichen Erkrankung der Schilddrüse mit mäßig starker Sklerose und einer Neubildung lymphatischen Gewebes, die ich an dieser Stelle als organgewordene Entzündung im Sinne Rößles auffassen möchte. Man könnte in Anlehnung an Cystitis und Pyelitis nodularis hier von einer »Thyreoiditis nodularis chronica« sprechen.

Linkes Ovar: Das Organ ist stark verkleinert, bohnenförmig. Die Rinde zeigt eine auffallende Verödung, enthält weder Follikel noch Follikelnarben. Sie besteht aus einer breiten Schicht kernarmen Bindegewebes mit kleineren Blutaustritten zwischen den seltenen Kapillaren. Das Mark enthält viele dünnwandige, stark blutgefüllte Venen und zahlreiche größere und kleinere sklerotische Arterien. Zwischen den Gefäßen finden sich einige größere Blutaustritte, an einer Stelle an der Markrindengrenze ein Lymphocyteninfiltrat.

Das rechte Ovar bietet denselben Befund wie das linke, nur sind unter der breiten sklerotischen Rinde sehr zahlreiche, blasse, homogene, runde oder ovale Bezirke zu sehen, die Überreste verödeter Follikel. Es ist das Bild einer starken klimakterischen Rückbildung der Eierstöcke, wobei die Breite und Sklerose der Rinde ungewöhnlich ist. Leider ist nichts über einen etwa zu frühen Eintritt der Menopause erwähnt.

Nebennieren: Die Rinde ist nicht besonders fetthaltig, der Aufbau an einigen Stellen noch gut zu erkennen. Es ist an ihr nichts vorhanden, was für eine Erkrankung im endokrinen Sinne spricht. Das Mark ist infolge einer Erweichung nicht mehr zu beurteilen.

Herz: Das Herz zeigt starke Fragmentation der Muskulatur. Das Kaliber der einzelnen Muskelfasern schwankt in ziemlich weiten Grenzen. Das interstitielle Bindegewebe, ebenso das einer Schwiele, ist oedematös gequollen. Nirgends finden sich Infiltrate oder sonstige Zeichen frischerer Entzündung.

Diagnose: Starke Fragmentation.

Mamma: Fettgewebe ist ziemlich reichlich vorhanden. Vom Drüsengewebe sind nur noch wenige tubuläre, mit homogener eosinfärbbarer Masse angefüllte Endstücke erhalten, reichlicher größere Ausführungsgänge. Diese sind von wucherndem Bindegewebe oft seitlich zusammengepreßt, ihre Wandungen bis zur Verlegung der Lichtung gegeneinander vorgetrieben. Das Bindegewebe selbst ist gequollen, oft geradezu von kleinen Lymphseen durchsetzt.

Diagnose: Junges Fibroadenoma mammae mit Oedem des Drüsenstromas.

Haut: Die Epidermis ist zum Teil stark verdünnt, oberflächlich verhornt, das Rete Malphigi oft sehr zellarm. Die Cutis bildet keine ausgesprochenen Papillen, ihr Bindegewebe ist fast kernlos, in ihrer ganzen Breite gequollen und homogenisiert, am meisten die subepithelialen Lamellen. Auch die Bindegewebszüge der Subcutis sind außergewöhnlich gequollen und strukturlos.

Diagnose: Atrophie und Oedem der Haut.

Leber (formolfixiert): Die Kapillaren sind stark gefüllt und durch breite Zwischenräume, die oft fädige oder körnige Massen enthalten, von den Leberzellbalken geschieden. Die Leberzellen selbst sind an den Orten stärkster Kapillarfüllung verkleinert, im ganzen aber zu groß, gequollen und wabig.

Diagnose: Stauung und Oedem der Leber.

Epiphyse: Das Bindegewebsgerüst tritt ziemlich stark hervor. Die Zellballen und -stränge sind zum großen Teil gut erhalten, zum Teil nur noch als Kernhaufen im Bindegewerbs- und Gliagerüst. Hirnsand vorhanden.

Diagnose: Leichte senile Atrophie der Epiphyse.

Pankreas: Die einzelnen Läppchen sind durch breite Züge von Fettgewebe voneinander geschieden. Das Acinargewebe zeigt in den Randpartien des Organs hie und da einen Ausfall und Atrophie einzelner Zellen. Manchmal sind nur noch Kernhäufchen der Acinuszellen in einem vom Stützgerüst gezogenen Kreise stehen geblieben. Im ganzen ist reichlich exo- wie endokrines Drüsengewebe vorhanden. Die Gefäße sind stark gefüllt.

Diagnose: Blutüberfüllung, leichte Randatrophie und Fettdurchwachsung des Pankreas.

Zusammenfassung: Bei einer 52jährigen, früher gesunden Frau, die seit etwa einem halben Jahr an Herzbeschwerden und allgemeiner

Mattigkeit krankt, wird klinisch bei ordentlichem E. Z. neben schweren Herzrhythmusstörungen ein myxoedematöser Zustand beobachtet. Nach dem akut eintretenden Herztod ergibt die Sektion und histologische Untersuchung starke alte Endocarditis der Mitralis, (Insuffizienz und Stenose). Abgelaufene Myocarditis. Hypertrophie und Dilatation sowie schwere Fettdurchwachsung der rechten Kammerwand. Akutes und leichtes chronisches Emphysem bei frischer eitriger, besonders rechtsseitiger Bronchitis. Mäßige chronische Stauung der Lungen, ebensolche mit geringer Induration von Leber, Milz und Nieren. Oedem der Leber. Blutüberfüllung des Pankreas. Zahlreiche kleine, wahrscheinlich embolische Narben der Nieren. Älterer Infarkt des Hypophysenvorderlappens, schwere chronische Thyreoiditis, starke klimakterische Involution und Hypoplasie (?) der Ovarien. Erweichung der Nebennieren. Oedem des Bindegewebes im Herzinterstitium, Mamma, Cutis und Subcutis, starke Atrophie der Haut, leichte des Pankreas, der Epiphyse.

Für die Infarcierung der Hypophyse bei gleichzeitig bestehender chronischer Schilddrüsenerkrankung findet sich im Schrifttum kein analoger Fall, wohl aber für die Einzelerkrankungen: als Ursache für die Entstehung einer hypophysären Kachexie haben Simmonds, nach ihm Omelskij, Tauber u. a. einen durch embolische Prozesse, meist bei Puerperalsepsis, bewirkten Gewebsschwund im Hypophysenvorderlappen angenommen. Die tatsächlichen Befunde einer Koagulationsnekrose des Vorderlappens sind aber sehr selten (Simmonds, Knoll, Merkel). Simmonds selbst fand im ersten Fall, den er beschrieb, bei einer 23jährigen Frau 6 Tage post partum bei normaler Temperatur, Fehlen von Sepsis, aber höchstgradiger Herzschwäche, die vordere Hälfte des Vorderlappens nekrotisch, Leukocyten in geringer Zahl in der Umgebung. — Knoll fand eine tuberkulöse Verkäsung des Vorderlappens mit organisierten Thromben in den Gefäßen. Der Hinterlappen war ohne Befund. Im Fall von Merkel war bei einer 31jährigen Frau 14 Tage post partum bei jauchiger Endometritis und zahlreichen Embolien anderer Organe sieben Achtel des Vorderlappens und die Hälfte des Hinterlappens durch einen anämischen Infarkt zerstört. Die späteren Fälle von Simmonds (1916, 1918) sowie die meisten des Schrifttums zeigen eine Atrophie des Hypophysenvorderlappens mit oder ohne Bindegewebsvermehrung, die als Residuen embolischer Prozesse aufgefaßt werden, wogegen Kaminski neuerdings scharf Stellung nimmt.

Für die Möglichkeit der isolierten embolischen Zerstörung nur des Vorderlappens der Hypophyse spricht entgegen Kaminski, der sie durch keinen Modus der Gefäßversorgung erklären zu können meint, das Vorkommen histologisch-typischer Infarkte nur des Vorderlappens, wie in den Fällen von Simmonds, Knoll und dem vorliegenden. Gegen die Annahme der generellen Entstehung der Simmondsschen

Krankheit aus solchen Infarkten spricht neben dem häufigen Fehlen einer Sepsis oder anderer Emboliemöglichkeit in der Anamnese, daß in den Fällen, wo ein histologisch typischer Infarkt vorhanden war, es nicht zur Ausbildung einer hypophysären Kachexie kam, sondern relativ schnell — vielleicht auch infolge der Grundkrankheit — der Tod eintrat: im Falle Simonds 6 Tage, bei Merkel 14 Tage post partum; im Falle Knoll, wo bei schwerer Tuberkulose eine Abmagerung, aber keine typische hypophysäre Kachexie bestand, ein Jahr, im vorliegenden Fall bei ordentlichem E. Z. wahrscheinlich ein halbes Jahr nach Krankheitsbeginn. Es ist also wohl mit Kaminski anzunehmen, daß dem typischen endokrinen Krankheitsbild, zu dessen Ausbildung oft Jahrzehnte nötig sind, in den häufigsten Fällen ein langsamer verlaufender Gewebsschwund zugrunde liegt, als ihn die Infarktausschaltung eines größeren Parenchymbezirkes nach sich zieht. Die Hypophysenveränderung war in den Fällen typischer Infarcierung mehr oder weniger ein Nebenbefund.

Daß sich im vorliegenden Fall neben dem sonst klaren örtlichen Befund kein Gefäßverschluß innerhalb der Hypophyse fand, kann man m. E. nur durch die Annahme einer embolisch-thrombotischen Verlegung des versorgenden Gefäßes außerhalb der Hypophyse, vielleicht bald nach ihrem Abgang aus dem größeren Gefäß, erklären. Man müßte also den Verschluß eines kleinen Astes der Carotis int. im Bereich des Sinus cavernosus, als einer funktionellen Endarterie nach Benda u. a., annehmen oder den einer A. hypophysis sup. aus dem Circulus arteriosus Wilisii, wenn man die Gefäßversorgung nach B. Fuchs zugrunde legt. Im letzten Fall müßte man allerdings ein Versagen der nach Fuchs vorhandenen Anastomosen mit denen, den Hinterlappen versorgenden Aa. hypophysis inff. fordern.

Die Entstehung der Embolie halte ich im vorliegenden Fall durch das Bestehen einer schweren älteren Endocarditis des linken Herzens und zahlreicher embolischer Nierennarben für geklärt. — Da der Infarkt in seiner reichlichen Bindegewebsentwicklung schon älter ist, halte ich ihn für annähernd gleichalterig mit den Nierennarben.

Nach vielen Beobachtungen (Simmonds, Roger et Garnier u. a.) ist chronische Thyreoiditis bei älteren Frauen nicht sehr selten, muß aber nicht zu Ausfallserscheinungen führen. Damit würde übereinstimmen, daß im vorliegenden Falle das Myxoedem erst ca. ein halbes Jahr vor dem Tode in Erscheinung trat — man könnte an eine Manifestierung durch den erst in diesem Zeitpunkt dazu tretenden Hypophysenvorderlappenausfall denken. Andererseits ist Vorsicht geboten durch das Lückenhafte des Krankenberichts und die Haupterkrankung am Herzen, durch dessen plötzliche Insufficienz die allgemeine Mattigkeit und die Wassersucht wohl zu erklären wären. So kommen wir nicht über Mutmaßungen hinaus, was den klinischen Zeitpunkt des Krank-

heitsbeginnes angeht. Anatomisch steht aber fest, daß die Hypophysenläsion jünger ist als die Schilddrüsenerkrankung.

Von Ovarien Myxoedemkranker existieren nach Wegelin nur wenig autoptische Befunde: Landau fand atrophische Ovarien und einen kleinen, dünnwandigen Uterus. Ceelen beobachtete bei einer 57jährigen Frau kleine, derbe Ovarien mit zahlreichen Corpora albicantia. Die auffallende Verödung und Sklerose der Rinde in unserem Falle würde also einen besonderen Befund bedeuten. Sie als entzündlich aufzufassen, macht Schwierigkeiten: eine abgelaufene übergeleitete Entzündung ist durch den Mangel an Verwachsungen mit der Umgebung unwahrscheinlich. Eine selbständige chronische Oophoritis ist bis jetzt noch nicht einwandfrei nachgewiesen (Hoffmann in Aschoffs Lehrb. Bd. 2), denn die als Residuen einer chronischen Entzündung beschriebenen Veränderungen (Gefäßsklerose, starke Rindenatrophie, kleincystische Degeneration) gleichen den Veränderungen bei physiologischer klimakterischer Involution. Im übrigen ist das Gebiet der Oophoritis nach Aschoff noch eines der wenigst bekannten. — Eine angeborene Hypoplasie ist in diesem Falle nicht auszuschließen, obwohl die Frau erwachsene Kinder hatte. Dafür wäre das Verhalten der Menstruation und der etwa verfrühte Eintritt der Menopause maßgebend. Leider läßt uns hier die Krankengeschichte im Stich.

Die im Interstitium des Herzens, in der Mamma, Cutis und Subcutis gefundene Versumpfung des Bindegewebes läßt sich wohl durch das Myxoedem erklären. Die beiden ersten Veränderungen sind meines Wissens noch nicht beschrieben. Oedem des Herzinterstitiums zeigt sich auch im zweiten, weiter unten beschriebenen Fall, in dem klinisch ebenfalls ein Myxoedem bestand.

Beim Versuch einer Einreihung des vorliegenden Falles unter die bisher beobachteten multiplen Blutdrüsenerkrankungen finde ich nur einen, bei dem die Erkrankungen zweier Drüsen ähnlich klar unabhängig voneinander sind. In einem Fall von Falta (1913) findet sich bei einem 55jährigen Mann, dessen Krankheit mit einem unklaren akuten Infekt begann, im Hypophysenvorderlappen eine einkammerige Cyste, umgeben von druckatrophischem Epithel. Daneben eine wuchernde Struma und eine Rindenatrophie der Nebennieren. Die Hoden waren atrophisch. Der Patient war seit 10 Jahren krank, vorzeitig gealtert, kachektisch. Myxoedematöse Symptome bestanden nicht, obwohl das eigentliche Schilddrüsenparenchym weitgehend druckatrophisch war. Der Fall wurde in dem Kapitel »hypophysäre Dystrophie« berichtet.

Die Struma ist in diesem Falle sicherlich weder abhängig von der Hypophysenerkrankung noch durch dieselbe Noxe entstanden, wenn man die Cyste des Hypophysenvorderlappens als Residuum eines eingeschmolzenen Abszesses auffaßt (wie Falta selbst). Wohl aber können Nebennierenrinden- und Hodenatrophie bei zehnjähriger Erkrankung

und Ausbildung einer Kachexie abhängig vom Hypophysenvorderlappenausfall sein. — Der Fall, daß auf diese zufällige Art einmal ein hypophyseo-thyreo-suprarenaler Typ in unserem Sinne, d. h. auf Grund voneinander unabhängiger Erkrankungen jeder Einzeldrüse zustande käme, ist mir aus dem Schrifttum nicht bekannt und wäre sicher überaus selten. Leider ist die Nebenniere im vorliegenden Fall zerstört. — Kreislaufstörung, Infekt, Geschwulst kann fast jedes Organ treffen, die Blutdrüsen erkranken hier nicht notwendig als Glieder eines Systems. Eine Gesetzmäßigkeit wird sich hier wohl nie ergeben.

Zusammenfassung: Im vorliegenden Fall tritt eine seltene Zirkulationsstörung der Hypophyse, die klinisch keine Erscheinungen bot, zu einem relativ häufigen, chronisch entzündlichen Prozeß eines anderen endokrinen Organs, der Schilddrüse. Im Zufälligen dieses Zusammentreffens möchte ich das Wichtige dieses Falles sehen.

Der zweite Fall wurde in der II. Medizinischen Universitätsklinik zu Berlin beobachtet. Für die freundliche Überlassung des Krankenblatts bin ich Herrn Prof. v. Bergmann, für ergänzende Mitteilungen zur Krankengeschichte Herrn Prof. Mislowitzer und Frl. Dr. Blasche zu Dank verpflichtet. Auch wurde über einige Punkte noch persönlich beim Ehemann der verstorbenen Patientin Auskunft eingeholt.

Die 1931 52jährige Patientin wird am 4. 11. 31 in die Klinik aufgenommen, stirbt dort am 8. 1. 32. Aus der Vorgeschichte ist interessant: Der Vater der Pat. hat mit 42 Jahren Selbstmord verübt, er soll nervenkrank gewesen sein. Die Pat. hat ihren Vater nie anders als mit grauen Haaren gekannt. Die jetzt 75jährige Mutter war immer gesund. Von den 9 Geschwistern der Pat. sind 5 in ganz jungen Jahren gestorben (Ursache unbekannt). Die noch lebenden Geschwister haben alle »mit den Nerven zu tun«. Als Kind hat die Pat. Masern und Diphtherie durchgemacht. Als junges Mädchen sei die Pat. sehr blutarm gewesen, habe es nie warm gehabt. Menses zuerst mit 17 Jahren, immer unregelmäßig und schwer. Die Pat. heiratete mit 25 Jahren, macht innerhalb von 7 Jahren 4 Geburten durch, darunter ist die 3. sehr schwer: ein 15 Pfund schweres Kind, das nur nach Cranioklasie zur Welt gebracht werden kann. Die Pat. hat sich 8 Wochen lang nicht erholen können. Das erste Kind lebt und ist gesund. Die beiden anderen Kinder — eines eine Frühgeburt — sind nach $\frac{1}{4}$ und $\frac{1}{2}$ Jahr gestorben, beide haben von Geburt an gebrochen und Krämpfe gehabt. — Die Menses bleiben im 34. Jahre aus. In den nächsten Jahren werden die Haare rasch grau. Das Klimakterium ist zunächst beschwerdefrei. Überhaupt meint die Pat., sie sei nie eigentlich krank, nur in der Inflationszeit sehr mit den Nerven herunter gewesen. Ihre jetzige Erkrankung datiert sie sei $1\frac{1}{2}$ Jahren (Frühjahr 1930). Seit dieser Zeit ist sie immer mehr herunter gekommen, hat nicht mehr arbeiten können, regt sich leicht auf. Sie

hat von 136 Pfund auf 97 Pfund abgenommen, klagt über Stechen in der Herzgegend, über starke Nervenschmerzen, Rheumatismus in den Gelenken, in Arm- und Oberschenkelmuskulatur. Seit einem halben Jahr nehmen diese Beschwerden erheblich zu, sie hat dazu wiederholt Schwellungen der Augenlider und der Knöchel, sie »kann nicht mehr recht in Gang kommen«, hat in der letzten Zeit andauernd geschlafen. Ihr Arzt hat trotz längerer Beobachtung und mehrfacher Urinuntersuchung nichts Verdächtiges an den Nieren finden können, weist sie mit dem Bemerken ein, sie sähe um 20 Jahre älter aus, als sie sei. Schlaf und Appetit schlecht, Stuhlgang verstopft.

Eintrittsbefund 4. 11. 31 (gekürzt): Mittelgroße Pat. in etwas reduziertem E. Z. Haut gelblich, blaß, auffallend trocken, zum Teil fein abschilfernd. Im ganzen frühzeitig gealtertes Aussehen. Gesicht etwas starr, spärliche Mimik, langsame Sprache. Augenbrauen fehlen, Wimpern ganz kurz, Achsel- und Schamhaare äußerst spärlich. Oberer Augenrand etwas pastös verstrichen, Lidspalten eng. Oedeme nur an der Haut der Unterarme.Der Kopf ist frei beweglich, nicht klopf- und druckschmerzhaft. Das rechte Auge reagiert prompt auf Licht, nicht auf Konvergenz, das linke Auge konvergiert überhaupt nicht. Am Halse ist keine Struma tastbar.

Kreislaufapparat: Herz nicht wesentlich nach rechts und links verbreitert, Töne rein, über A. und P. ganz leise, äußerst langsame Aktion. Puls mäßig gespannt und gefüllt, Frequenz 44. Respirationsapparat o. B.

Am Verdauungsapparat nichts, was hier von Bedeutung wäre.

Extremitäten: Erhöhter Muskeltonus der unteren Extremitäten in Knie- und Hüftgelenken. Die Bewegung in der Hüfte ist beschränkt, besonders Adduktion und Außenrotation schmerzhaft. Fußgelenke sind frei beweglich. An den Knöcheln keine Oedeme.

N. S.: Der Achillessehnenreflex rechts ist nicht auslösbar, Babinski rechts positiv. Sonstige Reflexe vorhanden, sonst keine pathologischen Reflexe.

Klinische Untersuchungen der ersten Tage: Gew. 49,6 kg. Wa. R. ++++. G. U. minus 32%. Temperatur 36 bis 37°.

Blutbild: Leukocyten 5100. Diff.: Eo. 3, Stab. 9, Segm. 30, Lympho. 55, Mono. 3. E. K. G.: Vorhofzacke fehlt, Terminalzacke abgeflacht. Rest-N.: 22,4 mg%. Röntgenbeckenaufnahme: Kein pathologischer Befund. Urin: Alb. neg., Sacc. neg., kein pathologischer Befund.

Der weitere Verlauf gestaltet sich folgendermaßen (gekürzt): Das Befinden der Pat. bleibt bis auf subjektive leichte Besserung zunächst unverändert.

30. 11: Pat. bekommt 1 g Thyreoidin.

1. 12.: Morgens einmal 0,5 g Thyreoidin. Noch am gleichen Tage treten Schmerzen in der Hüfte, Druckschmerz im ganzen Abdomen auf, besonders rechts unten. Abends nochmals 0,5 g Thyreoidin. Temp. steigt auf 38,2°. Trotz mehrfacher gründlicher, auch chirurgischer Untersuchung kann am Abdomen nichts gefunden werden. Thyreoidin abgesetzt.

2. 12.: Die Pat. erbricht alle Speisen, auch flüssige. Das Erbrochene ist braungelb, wie Blasengalle. Temp. 38,6.

3. 12.: Temp. 38,5, Puls 100, Erbrechen dauert an.

6. 12.: Kein Erbrechen mehr.

8. 12.: Temp. normal (36,4 bis 36,6°), 0,5 g Thyreoidin.

9. 12.: Danach wieder leichter Temperaturanstieg auf 37,2°; kein Erbrechen.

Vom 8. 12. bis 13. 12. bekommt die Pat. täglich 0,5 g Thyreoidin. Temp. um 37°. Pat. fühlt sich ganz wohl.

14. 12.: Der G. U. ist + 2%. Von nun ab Beginn der antiluetischen Kur: J. K. täglich 1 g, Bismogenol 1½ ccm im Abstand von 4 Tagen. Daneben Thyreoidin durch Elityrantabletten (3 mal täglich eine Tablette) ersetzt. Diese Therapie wird bis zum 1. 1. 32 fortgesetzt. Das Befinden der Pat. ist zunächst ordentlich, der Appetit ist besser, sie ist aufgeweckt, fast witzig geworden, während sie im Anfang beinahe den Eindruck seniler Demenz machte. Nach Angabe des Ehemanns sind in dieser Zeit die Haare wieder dunkler geworden. Der G. U. bleibt auf + 2%, im E. K. G. sind Terminal- und Vorhofzacke ausgeprägter.

Am 23. 12. tritt eine Verschlechterung ein: die Pat. klagt über starken Durst, Schweiße, Haarausfall. Der Appetit ist sehr gering, das Gewicht fällt.

1. 1. 32: Ganz plötzlich treten Bewußtseinsstörung und Unruhe auf, die sich am nächsten Tage wiederholen. Die Pat. erbricht alles, was sie zu sich nimmt.

3. 1.: Temperaturanstieg auf 39,2°. Über dem rechten Lungenunterlappen der physikalische Befund einer Verdichtung des Lungengewebes.

4. 1.: Unter Solvochin fällt die Temperatur ab zur Norm.

5. 1.: Es setzt erneut Erbrechen ein.

6. 1.: Erneut Temperaturanstieg.

7. 1.: Temperatur 39,7. Allmähliches Versagen des Herzens. Gegen Abend Apathie. Unter Cheyne-Stokescher Atmung gegen morgen des

8. 1.: Exitus letalis.

Von fortlaufenden klinischen Untersuchungen sind von Interesse die Blutbilder: Die Gesamtzahl der Leukocyten hält sich bei 6 Untersuchungen zwischen 4400 und 6400, sinkt einmal bis 3200. Demgegenüber steigt der Lymphocytenanteil von 55% auf 72%. Eosinophile steigen einmal bis auf 6%. Monocytose besteht nicht. Die Thyreoidin-

medikation hat keinen Einfluß auf das Differentialblutbild, während nach Falta bei typischem Myxoedem nach Thyreoidinmedikation die Lymphocytose des Blutes zur Norm zurückgeht. Das rote Blutbild ist beinahe normal:

Erythrocyten 4900 Mill. Hb. 79%.

Erythrocyten 3310 Mill Hb. 74% (1 Tag a. m.).

Der Blutdruck ist in verschiedenen Messungen deutlich erniedrigt: 125/95, 105/65, 105/70, 115/90, 105/60, 120/80, 106/60.

Folgende Daten des Kohlehydratstoffwechsels sind wichtig: Es erfolgte keine Glykosurie: erstens nach Traubenzuckerbelastung von 100 g, 120 g. Zweitens nach 1 mg Adrenalin subcutan. — Der Blutzuckerwert war an 3 verschiedenen Tagen morgens nüchtern 73 mg%, 69 mg%, 79 mg%.

Die Urinmenge betrug in den ersten 26 Beobachtungstagen durchschnittlich täglich 320 ccm, spez. Gewicht um 1020. Vom Tage nach dem Beginn der Thyreoidinmedikation ab steigt die tägliche Urinmenge auf durchschnittlich 600 ccm.

Das obige klinische Bild entspricht dem von Falta ausführlich beschriebenen, und zwar handelt es sich bei dem Gewichtsverlust von 39 Pfund innerhalb von 1½ Jahren wohl um einen Fall, der vom »fetten« in den »kachektischen« Typ der pluriglandulären Insufficienz übergeht (Zondek). Nur ist zu betonen, daß bei der Klinikaufnahme keine Kachexie betand. Im Gegenteil war das klinische Aussehen typisch ein Myxoedem. Die myxoedematösen Symptome stehen auch in den Untersuchungen und der Anamnese zweifellos im Vordergrund: der Beginn mit rheumatoiden Schmerzen, die engen Lidspalten, leichte Oedeme, der Herzbefund, die Pulsverlangsamung, das Verhalten des E. K. G., die Reststickstofferniedrigung sind nach heutigen Anschauungen auf eine Unterfunktion der Schilddrüse zu beziehen und auch in mehreren Fällen pluriglandulärer Insufficienz beschrieben (Zondek, Held u. a.). Oligurie und Grundumsatzerniedrigung sind beim Einzelausfall mehrerer Drüsen möglich. Die psychische Änderung, der allgemeine Kräfteverfall, großes Schlafbedürfnis, zu frühes Altern gehen als allgemeine Symptome in dieser Stärke weit über den Schilddrüsenausfall hinaus, werden meist auf den Hypophysenausfall bezogen.

Der frühe Eintritt der Menopause ist als endokrine Ausfallserscheinung vieldeutig. Über seine Bewertung im Gesamtkrankheitsbild wird weiter unten zu reden sein.

Die Lymphocytose des Blutbildes entspricht der bei Myxoedem und bei polyglandulärer Insufficienz gefundenen. Nur habe ich in keinem Falle eine so hohe Zahl (72%) bei einer Leukopenie von 3200 gefunden. Es liegt hier eine rein relative Lymphocytose vor, da bei der Sektion keine absolute Vermehrung des lymphatischen Apparates gefunden wurde. V. Schilling berichtet in Fällen schwerer Lues (1. Fall here-

ditär, Gaumenzerstörung; 2. Fall luetische Angina, Wa. R. +++) über ähnliche Hypoleukocytose bei Lymphocytose bis zu 52%. Im vorliegenden Fall scheint die Lues wenig gewebliche Veränderungen gesetzt zu haben. Außer dem stark positiven Ausfall der Wa. R. und der angenommenen Wirkung auf das Blutbild können die Augensymptome und der Verlust des einen Achillessehnenreflexes als luetisch bedingt aufgefaßt werden — eine ausgesprochene Tabes bestand aber weder klinisch noch, wie ich vorwegnehmen will, pathologisch-anatomisch. Wenn man eine ätiologische Beteiligung der Lues bei den Blutdrüsenschädigungen dieses Falles annimmt, so läge eine fast elektive Beschränkung ihrer Wirkung auf Blutdrüsensystem und einen Teil des Nervensystems vor (vgl. Lindemann). Ähnliche klinische und pathologisch anatomische Bilder der Blutdrüsen wie hier sind aber auch bei negativer Wa. R. und völligem Mangel luetischer Symptome gefunden (Maresch, Held, Richter, Usadel).

Den Babinski-Reflex möchte ich nicht wie Veit als durch degenerative Zerstörungen oder Blutungen im Z. N. S. bedingt auffassen — in seinem Falle waren Hautblutungen vorhanden —, sondern als funktionelle Konstitutionsanomalie (nach J. Bauer), da kein Anhaltspunkt für eine organische Schädigung der Pyramidenbahnen gefunden wurde, dagegen andere Zeichen für eine konstitutionelle Minderwertigkeit.

Auffallend im klinischen Ablauf ist die geradezu revolutionierende Wirkung des Thyreoidins. Bei der ersten Fiebersteigerung war die Frage, ob hier ein zufälliges Zusammentreffen eines Infekts mit der Thyreoidinmedikation vorläge. Als nach dem Wiederaufnehmen des Thyreoidins die inzwischen normale Temperatur wieder ansteigt, sich während der Dauer auch des milderen, eiweißfreien Elityranpräparats zwischen 37 und 38° hält, wird die Vermutung nahegelegt, daß es sich hier um ein thyreo-toxisches Fieber handele, dessen Existenz im Schrifttum nicht unbestritten ist. Die Wirkung auf Grundumsatz, Gewicht, E. K. G., Magendarmkanal (Erbrechen), Psyche ist so eklatant, daß man beim späteren Hinzutreten von Schweißen, Haarausfall, Durst, Psychoseanfällen fast von einer Basedowifizierung sprechen könnte.

In der besonders sorgfältig aufgenommenen Anamnese finden sich unleugbar Anhaltspunkte für eine reizbare, anscheinend erbliche Schwäche des Nervensystems in der Familie der Pat., wenn auch die Bezeichnungen »nervenkrank«, »mit den Nerven zu tun haben« klinisch nicht genau sind. Das frühe Ergrauen des Vaters braucht nicht das Zeichen einer endokrinen Erkrankung gewesen zu sein, wenn es auch am ausgesprochensten bei Hypophysenerkrankungen auftritt. Wenn es nicht durch eine organische Krankheit bedingt war, ist es als frühzeitiges Altern eines Organes, als »partieller Senilismus« (J. Bauer) sicher eine Abartung vom Normalen, als solche ein Stigma eines Status degenerativus (J. Bauer). — Das Erbrechen und die Krämpfe zweier Kinder bis zu ihrem frühen

Tode läßt an Äußerungen einer Spasmophile oder Neuropathie denken. — Eine Keimschädigung durch Lues ist neben der Annahme einer erblichen Schwäche nicht auszuschließen.

Sektionsbericht vom 8. 1. 32 (S. Nr. 36/32, gekürzt): Leiche einer kleinen, grazil gebauten, mäßig abgemagerten Frau von 52 Jahren. Sie sieht wenigstens 10 Jahre älter aus. Totenstarre in den unteren Extremitäten vorhanden, Totenflecke an den abhängigen Partien. Die Hautfarbe ist blaß, weißgelb. Kopfbehaarung graubraun. Das Einzelhaar ist grob. Augenbrauen und Achselbehaarung nicht vorhanden. Schambehaarung fast fehlend. Die Augen sind etwas eingesunken, die linke Pupille ist unregelmäßig, 3 mm im Durchmesser. Die rechte Pupille ist rund und weit, 7 mm im Durchmesser. Die Oberkieferzähne fehlen. Die Zähne des Unterkiefers sind nicht fest, zeigen keine Defektbildung. Der Hals ist schmal. Die beiden Mammae sind klein, schlaff. Keine Mammabehaarung. Abdomen breit, weich, im Thoraxniveau. Äußeres Genitale bis auf die Behaarung o. B. Das Unterhautfettgewebe über dem Bauch ist 2,5 cm dick und groblappig. Brust- und Bauchmuskulatur ist hellrosarot und wenig entwickelt. Das große Netz ist mäßig fettreich.

Das Herz ist leichenfaustgroß. Das Endocard überall glatt und spiegelnd. Sämtliche Klappen o. B. Das Myocard ist blaß, graubraun. Die Kranzgefäße sind zart, dünnwandig, zeigen keine sklerotischen Veränderungen. Der Wurzelteil der Aorta ist o. B. Die Lungen zeigen im Axillarteil des rechten Unterlappens einen ca. kirschgroßen Infarkt und beginnende hypostatische Pneumonie dortselbst, sonst nicht, was hier von Bedeutung wäre. Die Zunge ist von richtiger Größe, das lymphatische Gewebe am Zungengrund und Rachenring ist gut entwickelt. Die Tonsillen sind nicht vergrößert. Brustaorta und Aortenbogen zeigen keine sklerotischen Veränderungen. Die Bauchaorta zeigt äußerst selten spritzerartige gelbe atheromatöse Einlagerungen, ist unter dem Zwerchfell 4,5 cm breit. Das Thymusfettgewebe ist ziemlich fest, aber das echte Drüsengewebe ist nicht zu erkennen. Die Schilddrüse ist klein, blaßrot und fest, zweilappig. Die Schnittfläche ist sehr fein granuliert und enthält sehr wenig Kolloid (Gew. 9 g). Die paratrachealen Lymphdrüsen sind nicht vergrößert, aber fest und nicht pigmentiert. Die Carotisdrüsen liegen hinter der Bifurkationsstelle und zeigen keine Veränderung. Die beiden sympathischen Stränge sind auspräpariert und ohne pathologischen Befund.

Das Pankreas ist von richtiger Größe, fest, die Schnittfläche zeigt regelrechte lappige Zeichnung. Die Milz ist vergrößert und mäßig fest. Die Kapsel ist rauh. Die Schnittfläche ist dunkelrot. Die Follikel sind deutlich zu erkennen. Die rote Pulpa ist etwas weich und läßt sich zum Teil abstreifen. Die Leber ist von richtiger Größe, fest, braunrot. Die Ränder sind scharf. Die Schnittfläche ist blut- und saftreich, die

Läppchenzeichnung ist zu erkennen. Die Nebennieren liegen an richtiger Stelle, sie sind sehr klein (zusammen 3,2 g). Die Schnittfläche zeigt sehr geringe Marksubstanz. Die Rinde ist sehr dünn, gelblichbraun gefärbt. Die Oberfläche der Nieren ist glatt und glänzend, dunkelrot gefärbt. Die Schnittfläche ist blut- und saftreich. Mark und Rinde sind scharf voneinander abgegrenzt. Die regelrechte Zeichnung ist überall zu erkennen.

Genitale: Die Vaginalschleimhaut ist glatt und grauweiß. Der Uterus ist von richtiger Größe. Das Endometrium ist geschwollen und rot. Im Bereich des Isthmus ist die Wand fest und grauweiß. Die beiden Tuben sind schlank. Die beiden Ovarien sind auffallend klein, fest, grauweiß. Am äußeren Pol des rechten Ovars findet sich eine kirschkerngroße Cyste. (Beide Ovarien je 2 g).

Magendarmkanal zeigt nichts Wesentliches. Das lymphatische Gewebe des Mesenteriums ist gut erhalten. Solitäre Follikel im Dickdarm gut erhalten. Peyersche Plaques nicht vergrößert. — Ein kleiner Ast der linken Oberschenkelvene ist mit einem Blutpfropf versehen. Das sympathische Gewebe des Bauchraums zeigt keine pathologischen Veränderungen (auspräpariert und eingelegt).

Von der Schädelsektion ist wichtig: das Schädeldach ist von richtiger Wanddicke, grauweiß. Diploe ist überall vorhanden. Die Durainnenfläche ist glatt, glänzend und ungefärbt. Die weichen Hirnhäute sind nicht verdickt. Die Basisarterien sind dünnwandig und kollabiert. Das Gehirn ist von regelrechter Größe, zeigt gehörige Windungen und Furchen. Die Gehirnsubstanz ist auffallend weich. Schnitte durch beide Hemisphären, Stammganglien, Pons und verlängertes Mark zeigen keine pathologischen Veränderungen. Die Epiphyse ist von regelrechter Größe. Die Hypophyse ist regelrecht gestielt. Die Drüse selbst ist klein, weich und mit der Dura verbacken (Hypophyse + Stiel 280 mg). — Knochenmark des Oberschenkels ist rot gefärbt. Nirgends sind Veränderungen im Knochen zu finden.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden alle Drüsenorgane eingelegt. Außerdem: Herz und Aorta, Genitaltrakt, Hirn, Rückenmark, sympathische Ganglien, Knochenmark, quergestreifte Muskulatur. — Die Epithelkörperchen wurden leider nicht untersucht. — Beinebennieren wurden nicht gefunden.

Im folgenden sind die mikroskopischen Befunde nach der Schwere der Veränderungen geordnet.

Hypophyse: Im ganzen ist die Hypophyse sehr klein, dabei im neuralen Teil nicht vermindert. Dieser zeigt nur unregelmäßigen, durch Bindegewebe ungewöhnlich unterteilten Bau. Die Faserung scheint dabei viel wirrer als sonst, im übrigen bestehen aber keine erkennbaren Veränderungen. In Fortsetzung einer der bindegewebigen Faserzüge,

welche die oben angegebene Unterteilung des Lappens verursachen, finden sich kleine Anhäufungen von lymphoiden Rundzellen.

Der Vorderlappen ist schwer verändert, indem von der alten drüsig-alveolären Struktur so gut wie nichts sichtbar ist. Die spezifischen Zell anhäufungen beschränken sich auf meist winzig kleine Nester von locker liegenden und sehr kleinen Epithelien, die meist ein spärliches, stark eosinophiles Protoplasma zeigen. — Der größte Teil des Vorderlappens besteht aus einem sehr lockeren Maschenwerk feinsten Bindegewebes, in das massenhaft freie Rundzellen eingelagert sind, welche dem dichten Kern und spärlichen Protoplasma nach den Eindruck von Lymphocyten machen. Ein Teil davon ist möglicherweise auch Anhäufung verkümmerter Vorderlappenepithelien. Das Netzwerk besteht häufig aus einer schwach-faserigen Grundsubstanz mit eingelagerten plasmodisch zusammenhängenden Zellen. Außerdem finden sich frei protoplasmareiche, ovale und vielgestaltige Zellen, deren Herkunft unbestimmbar ist (freigewordene Reticulumzellen oder übriggebliebene und vergrößerte Hauptzellen?). An einigen Stellen scheinen daraus größere Plasmahaufen mit mehreren Kernen bis zu vielkernigen Riesenzellen zu entstehen, an einer Stelle fand sich eine phagocytierte Eosinophile darin. Die Randpartien des Vorderlappens zeichnen sich einerseits durch die größten Haufen von meist ganz undifferenzierten Hauptzellen, zum Teil durch besondere Entleerung von Zellen überhaupt aus. Gegen die Grenze zum Hinterlappen finden sich zahlreiche, zum Teil größere Kalkschollen und zwiebelartig geschichtete Klumpen, zuweilen mit Anlagerung von Riesenzellen, zum Teil von ihnen aufgenommen. Das Fasergerüst umklammert sie nicht selten mit ringförmigen Bändern. An der Grenze von Vorder- und Hinterlappen auf keinem Schnitt kolloidhaltige Bildungen.

Im ganzen handelt es sich um eine hochgradige Atrophie des Vorderlappens mit weitgehendem Schwund der spezifischen Zellen und geringer Verbreiterung des bindegewebigen Gerüstes.

Atrophie des Hypophysenvorderlappens bei scheinbar intaktem Hinterlappen findet sich bei multiplen Blutdrüsenerkrankungen (Maresch, Lindemann, Held, Usadel, 1. Fall, Veit-Hochstetter) sowie häufiger im reichhaltigeren Schrifttum der hypophysären Kachexie. Was die Einzelbefunde angeht, so sind Verkalkungsherde nicht so selten: Ponfick fand »konzentrisch geschichtete Kugeln«, die er für verödete Blutgefäße hielt. Schlagenhaufer hielt neben zahlreichen, meist verkästen Konglomerattuberkeln im Vorderlappen Kalkkonkremente für Ausheilungsstadien tuberkulöser Prozesse, ebenso Jakob die in seinem Fall mit tuberkulöser Anamnese in der Pars intermedia in Narbengewebe eingebetteten Kalkschollen. Hirsch-Berberich fanden »zwiebelschalenartige, kugelige, kalkhaltige Gebilde« im Vorderlappen der Hypophyse, »der bis auf einen kleinen Drüsenrest durch eine ältere

Blutung zerstört ist«, sie brachten diesen Prozeß in Zusammenhang mit der Lues ihres Falles. Endlich fand Held vereinzelte Corpora amylacea im Vorderlappen, »der zu $^9/_{10}$ durch lockeres, kernarmes Bindegewebe ersetzt ist«. Dieser Deutung möchte ich mich anschließen, da ich sehr zahlreiche Corpora amylacea auch im Nervensystem fand, und halte sie für ähnliche Abnutzungsprodukte wie dort.

Riesenzellen sind weit weniger beschrieben: Schäfer fand Riesenzellen mit wandständigen Kernen in der Umgebung miliarer zackiger Nekroseherde mit lebhaftem Kernzerfall im sonst normalen Hypophysenvorderlappen, -hinterlappen und -stiel. Er nahm auf Grund gleichzeitiger syphilitischer Narbenleber und gummöser Ostitis des Schädeldaches eine luetische Zerstörung auch der Hypophyse an. Simmonds (Lehrb. Aschoff) beobachtete gelegentlich bei älteren Frauen Riesenzellen vom Langhansschen Typ, die im intakten Vorderlappendrüsengewebe, seltener im Hinterlappen liegen oder von Lymphocyten oder epitheloiden Zellen umgeben sind. Er hielt sie weder für tuberkulös noch für syphilitisch. — Auch in meinem Fall möchte ich die Riesenzellen als Antwort auf einen ungewöhnlichen endogenen Reiz auffassen, vielleicht abnormer, beim Zelluntergang freiwerdender, gelöster Stoffe, zum Teil als Reaktion auf die geformten Fremdkörper der Kalkbildungen. — Beim völligen Mangel destruktiver entzündlicher Veränderungen kann ich weder die Verkalkungen noch die Riesenzellen als entzündlich bedingt auffassen. — Die fast völlige Verödung des Vorderlappens läßt auf eine hochgradige Insufficienz schließen und erklärt nach heutigen Anschauungen den äußersten allgemeinen Kräfteverfall, das greisenhafte Aussehen bei einer 52jährigen und die stark ausgesprochenen Behaarungsmängel. Die Rolle der Hypophyse im Gesamtkrankheitsbild wird noch ausführlicher zu erörtern sein.

Schilddrüse: Bei mikroskopischer Betrachtung ist die Läppcheneinteilung erhalten, ohne Vermehrung des interlobären Bindegewebes. Es wechseln vorwiegend kolloidhaltige Bezirke mit solchen ab, wo unter teils verstreuten, teils schärfer begrenzten Lymphocytenanhäufungen kaum mehr Follikelgewebe zu erkennen ist. Die lymphocytäre Zellinfiltration hält sich streng innerhalb der Läppchengrenzen. Im septalen Bindegewebe liegen selten größere Lymphzellansammlungen in auffallend weiten Lymphgefäßen. Die erhaltenen Follikel sind durchweg klein, kolloidhaltig, zeigen flaches bis kubisches Epithel und oft lückenhaften Epithelbelag. Die kleinsten Follikel sind meist optisch leer und scheinen von den benachbarten Follikeln durch leichte Vermehrung des lockeren Bindegewebsgerüstes geschieden, so daß das Bild einer konzentrischen Einengung der Einzelbläschen entsteht. Das Bindegewebsgerüst des Organes scheint sich in dem Maße zu verbreitern, als die Parenchymelemente sich verkleinern und verringern, ein Vorgang, den Rößle als »Entlastungsfibrose« gekennzeichnet hat. — Unter den diffusen Lympho-

cyteninfiltraten sind selten noch einzelne, meist kolloidlose Follikel mit vollständigem Epithelring sichtbar. Kolloid liegt häufig frei zwischen Lymphocyten und lumenlosen Anhäufungen verschieden großer, blasser Zellen, die um ihrer oft halbkreisförmigen Anordnung willen als absterbende Follikelepithelien aufzufassen sind. — In den schärfer begrenzten Herden sind die Lymphocyten als umschriebene Knötchen angeordnet, häufig mit blasserem Zentrum. Unter diesen Lymphfollikel- und keimzentrenähnlichen Bildungen ist die alveoläre Struktur des Stützgerüstes der zugrunde gegangenen Schilddrüsenbläschen meist nicht mehr nachweisbar (Azanfärbung, Versilberung nach Foot). Sie hat häufig einem zarteren, bei Silberfärbung deutlich erkennbaren feinmaschigen Gewebe Platz gemacht, das dem Reticulum etwa von Lymphknoten oder Milz ähnelt. Ob die größeren einzeln liegenden blassen Zellen im Zentrum mesenchymale Zellen oder absterbende Follikelepithelien sind, ist nicht zu entscheiden.

Es scheint sich hier um den Aufbau eines organoiden Gewebes an den Stellen stärkster, fast abszeßähnlicher Zerstörungen des Follikelparenchyms zu handeln. Den langsamer verlaufenden Parenchymuntergang in den lymphocytenfreien Läppchen mit leichter konsecutiver Bindegewebsvermehrung möchte ich mit ähnlichen, noch zu beschreibenden Vorgängen in der Zona glomerulosa und reticularis der Nebennierenrinde vergleichen. Sklerotisches Bindegewebe ist nirgends vorhanden. Ein größerer, rein bindegewebiger Bezirk ist so locker gebaut, daß man ihn nicht als Narbe ansprechen kann. Er enthält größere, in ihrer Wand gesunde Gefäße und an einer Stelle ein geringfügiges Lymphocyteninfiltrat. Diese Verödung scheint das letzte Stadium der Atrophie darzustellen.

Im ganzen kann man in der Schilddrüse verschiedene Phasen von Atrophie der Drüsenelemente mit leichter Vermehrung des Stützgerüstes und lymphatischer Neubildung beobachten.

Nach Wölfler bestehen die physiologischen Altersveränderungen der Schilddrüse in einer Verkleinerung der Follikel, Schwund der Drüsenbläschen und Umwandlung derselben zu atrophischen, kleinkernigen Drüsenzellkonglomeraten, daneben in deutlicher Vermehrung des Bindegewebes. Eine Lymphocytose ist nicht erwähnt, die im vorliegenden Fall vorhandene würde also über das Zustandsbild einer einfachen, hochgradigen Altersatrophie hinausgehen. Doch tritt eine »Wucherung« lymphatischen Gewebes nach E. von Gierke auch in unvergrößerten Schilddrüsen, besonders beim weiblichen Geschlechte, gelegentlich auf und wird mit zunehmendem Alter häufiger. Überhaupt ist die Anwesenheit von Lymphfollikeln in Schilddrüsengewebe kein seltenes Ereignis und einesteils wohl als Reaktion auf ungewöhnliche Sekretmischungen (Basedow, Simmonds), Addison (Simmonds und Sternberg), in anderen Fällen als Antwort auf Zelluntergang aufzu-

fassen (nach von Werth, der in 80% zahlreicher untersuchter Strumen eine örtliche Abhängigkeit der gebildeten Lymphfollikel und Lymphocytenhaufen vom druckatrophischen Schilddrüsengewebe fand). Daneben konnte von Werth eine Wirkung der in den meisten Fällen erfolgten Jodbehandlung allerdings nicht ausschließen. Ebenfalls nahm M. B. Schmidt u. a. für den ähnlichen Befund in den Fällen thyreosuprarenaler Erkrankung eine Abhängigkeit der Lymphocytose von dem in diesen Fällen selbständigen, konstitutionell bedingten Parenchymuntergang an.

Daß hier eine lokale Reaktion vorliegt, unabhängig von einem allgemeinen Status lymphaticus, hat sowohl Simmonds für seine Strumenuntersuchungen gefunden (außer bei Basedowstrumen), wie Lubarsch besonders betont (in der Diskussion zum Vortrage M. B. Schmidts, Verh. path. Ges. 1926).

Die Frage der Keimzentren ist im Schrifttum umstritten. M. B. Schmidt hielt die im Zentrum der Lymphfollikel gefundenen großen, blassen Zellen für untergehende Follikelepithelien, während nach Wegelin der Mangel elastischer Fasern, wie sie die Schilddrüsenbläschen umziehen, gegen diese Deutung spricht. — Im vorliegenden Fall bedeutet das zarte, vielleicht unter Mitbenutzung alter Bauelemente neuentstandene Reticulum unter den Lymphzellen Neubau lymphatischen Gewebes in einem Organ, in dem normal kein solches vorhanden ist. Es bestände dann der Fall, daß die als Reaktion auf Zelluntergang oder eine Noxe eingewanderten Lymphocyten örtlich vermehrungsfähig würden. Die Möglichkeit lokaler Neubildung von Lymphknötchen von den Wandzellen der Lymphgefäße aus zieht H. Schridde (Lehrb. Aschoff) für die Entstehung von Lymphknötchen im Knochenmark bei Status lymphaticus in Erwägung.

Über die ätiologische Rolle der Lues in unserem Fall wäre zu sagen, daß nach Wagner von Jauregg und Köhler bei Myxoedem und Lues sich in der Schilddrüse häufiger teils gummöse Herde, teils diffuse entzündliche Infiltration und Degeration vorfinden. Für ähnliche histologische Bilder wie im vorliegenden Fall, nur mit meist stärkerer Bindegewebsvermehrung, hat Wegelin die verschiedensten äußeren Schädigungen verantwortlich gemacht und sie als »nichtentzündliche, toxische Sklerosen« bezeichnet, bei denen eine »langsame, geringgradige, aber fortgesetzte Parenchymschädigung mit Bindegewebsvermehrung Hand in Hand geht«. Nach Perrando ist noch nicht einwandfrei festgestellt, ob die erworbene Syphilis zu einer solchen »primären« Schilddrüsensklerose führt, hingegen habe die angeborene häufig solchen Einfluß.

Was die Frage der Funktion dieser Schilddrüse anlangt, so ist zu bemerken, daß bei einem ganz ähnlichen histologischen Bild in allen Fällen thyreo-suprarenaler Erkrankung nie myxoedematöse Symptome

auftraten. In den Fällen hypophyseo-thyreo-suprarenaler Erkrankungen (Usadel II, Maresch, Richter, Held) waren bei gleichem pathologischem Bild, nur zum Teil stärkerer Bindegewebsvermehrung, klinisch wenn auch nur leichte myxoedematöse Symptome vorhanden. Im Falle Lindemanns lag eine reine Atrophie der Schilddrüse ohne Bindegewebsvermehrung und Lymphocytose vor. Im klinischen Bilde waren keine myxoedematösen Erscheinungen zur Ausbildung gelangt. Man kann mithin aus dem histologischen Bild der Schilddrüse nur mit größter Vorsicht Schlüsse auf ihre Funktionsfähigkeit ziehen. Die chirurgischen Erfahrungen an strumektomierten Patienten lassen ebenfalls erkennen, wie wenig intaktes Schilddrüsengewebe zur Aufrechterhaltung der Funktion gehört. Umgekehrt ist für die Abhängigkeit der klinischen Erscheinungen der Unterfunktion von Faktoren, die außerhalb der Schilddrüse liegen, ein Fall von Goldstein interessant: beim klinischen Bilde einer Myxidiotia zweier Geschwister mit ausgesprochenen myxoedematösen Symptomen fand sich die Schilddrüse wenig verkleinert, histologisch normal. Die Hypophyse war verkleinert, die Hoden stark hypoplastisch. Der Befund einer stärkeren Veränderung der übrigen Drüsen beim klinischen Bilde des Myxoedems führte Goldstein zu der Annahme, das Schilddrüsensekret bedürfe zu seiner vollen Wirksamkeit der Hormone der übrigen Drüsen. In unserem Falle läßt sich eine alleinige Abhängigkeit der Schilddrüsenerkrankung von der der Hypophyse klinisch durch das nahezu gleichzeitige Auftreten der Symptome beider ($1\frac{1}{2}$ Jahr a. m.) unwahrscheinlich machen.

Zunächst wird die stärker veränderte Nebenniere beschrieben. Bei mikroskopischer Betrachtung zeigt das im ganzen auffallend schmale Organ eine stark verbreiterte Kapsel. An manchen Stellen ist diese ebenso breit wie die ganze Rindenschicht. Sie besteht aus parallelen Lagen lockeren, welligen Bindegewebes ohne zellige Infiltrationen, dessen Züge sich nach innen gegen die Zona glomerulosa zu locker miteinander verflechten. Die Rinde ist stark verschmälert, vor allem ist die Zona glomerulosa sehr dürftig und fehlt oft völlig. Ihre kleinen, protoplasmaarmen, oft kernpyknotischen Zellkomplexe und einzelnen Zellelemente sind umsponnen und voneinander geschieden durch Bindegewebszüge, die bei Azanfärbung und Versilberung nach Foot leichte Vermehrung und Quellung zeigen. Das Bindegewebe scheint gleichsam mechanisch an die Stelle des ausgefallenen und ausfallenden Parenchyms vorzurücken, derselbe Vorgang, den wir in der Schilddrüse beobachteten. — Die Zona fasciculata ist ebenfalls verschmälert, wenn auch nicht so stark geschwunden wie die Glomerulosa. Ihre Zellreihen sind häufig in runden, wohlbegrenzten Bezirken angeordnet, deren vergleichsweise große Zellen bei Sudanfärbung besonders reichlich Fett enthalten. In ganzer Ausdehnung ist die Zona fasciculata mäßig stark und unregelmäßig verfettet. Weder Bindegewebsvermehrung noch Zellinfiltrate

finden sich in dieser Zone. — Die stark gelbbraun pigmentierten, oft verkleinerten Zellen der Reticularis sind an der Grenze zum Mark voneinander isoliert durch diffuse Blutungen und zahlreiche einzeln liegende, runde, protoplasmaarme Zellen mit chromatinreichen Kernen. Auch in der Reticularis zeigt sich bei feineren Bindegewebsfärbungen eine leichte Vermehrung, Quellung und Homogenisierung des stützenden Bindegewebsgerüstes. — Mark ist kaum aufzufinden. Nur ganz vereinzelt sieht man Zellhaufen, die man als Markzellen bezeichnen könnte. Sie haben die Chromsäurefärbung nicht angenommen. Im übrigen sind die in ihrer Wandung gesunden, nirgends verlegten Markgefäße von den oben erwähnten Blutungsherden, lymphoiden Zellanhäufungen und den meist dissoziierten Reticulariszellen umgeben.

In der Nebenniere der anderen Seite sind die gleichen Vorgänge zu erkennen, nur ist die Kapsel nicht so stark verbreitert. Das vermehrte Bindegewebe der Glomerulosa hat hier streckenweise einen ausgesprochenen Streifen gebildet, der girlandenartig unter den Zellresten und -ballen der Glomerulosa hinzieht und sie von der Fasciculata scheidet. An zwei Stellen erstrecken sich spitze Ausläufer des fibrösen Kapselbindegewebes bis zwischen die Zellreihen der Fasciculata hinein. Im übrigen ist auch hier die Veränderung des Stützgewebes auf Zona glomerulosa und reticularis beschränkt. An einem Pol eine deutlich herdförmige Ansammlung der erwähnten lymphoiden Zellen.

Im ganzen handelt es sich um starke einfache Atrophie der Glomerulosa und Reticularis mit leichter Vermehrung des Stützgerüstes dortselbst, Blutungen und Anhäufung lymphoider Zellen in Mark und innerster Rindenschicht.

Nach Dietrich und Siemgund tritt physiologische Altersrückbildung der Nebennierenrinde vom 5. Jahrzehnt an auf. »Die Glomerulosa wird schmal und dicht, ihr Stützgerüst tritt durch Verdickung der Fasern deutlicher hervor, oft so sehr, daß man von einer Altersskerose sprechen kann, die Reticularis ist im ganzen atrophisch, die Zellen stärker pigmentiert, ihr Gefüge aufgelockert.« Nach Aschoff ist die Verfettung der Fasciculata im Alter meist herdförmig ausgeprägt, an hypertrophische Inseln zwischen schmalen atrophischen Zellzügen gebunden. — Zellige Infiltrate des Marks sind nach Landau, Thomas u. a. (Rößle) im Alter häufiger.

Eine Wachstumshemmung der Keimschicht der Nebennierenrinde und Ausfüllung des freibleibenden Raumes mit überschüssigem Bindegewebe ohne Störung der Lipoidspeicherung in der Rinde tritt nach Wegelin (Handb. Henke-Lubarsch, Bd. 8, S. 361) auch bei frühzeitigem Schilddrüsenausfall auf. Eine Abbildung der Nebenniere in einem Fall von Thyreoaplasie ebendort zeigt eine starke Sklerose der Glomerulosa. In einem Fall von Fahr ist bei Myxoedem die Nebennierenrinde sklerotisch und zeigt Adenombildungen. Inwieweit die in diesem Grade vor-

zeitigen Alterserscheinungen des vorliegenden Falles auf den Ausfall des Schilddrüsenhormons zurückzuführen sind, ist nicht zu entscheiden.

Der völlige Mangel schwieligen Narbengewebes sowie zelliger Infiltrate in der Rinde läßt entzündliche Veränderungen, etwa diffuse gummöse Entzündung, wie sie an der Nebenniere bei erworbener Lues vorkommt (E. von Gierke) mit Sicherheit hier ausschließen.

Was den Markbefund anlangt, so ist die Bewertung der lymphoiden Rundzellinfiltrate durchaus nicht einheitlich. Sie als jugendliche Markzellen (Sympathogonien, Sympathoblasten) für einen Ausdruck von Markneubildung (Wiesel) zu halten, besonders bei Markminderwertigkeit (Bloch), scheint in Fällen starker Markrückbildung wie im vorliegenden sehr einleuchtend. Aschoff, Oberndorfer, Thomas, Schmincke u. a. hielten sie für reaktiv, bzw. resorptiv tätige Lymphocyteninfiltrate. Die letzte Deutung ist bei Parenchymuntergang sehr wahrscheinlich, wenn z. B. eine starke Lymphocytose der untergehenden Rinde bei gut erhaltenem Mark gefunden wird, wie in den Fällen biglandulärer Erkrankung (M. B. Schmidt). So lange keine färberische Unterscheidung möglich ist, muß diese Frage wohl offen bleiben.

Durchblutungen der inneren Rindenschichten und des Marks kommen bei den mannigfaltigsten Infektionskrankheiten, auch bei Verbrennung z. B. vor, hängen nach Dietrich und Siegmund mit Kapillarstörungen in der Rinde, oft auch mit Degenerationserscheinungen der Rindensubstanz zusammen. Es ist zu betonen, daß im vorliegenden Fall keine Veränderung größerer Gefäße, etwa Markvenenthrombose, vorlag, also eine größere Kreislaufstörung nicht anzunehmen ist. Beim Fehlen anderer entzündlicher Erscheinungen in Mark und Rinde kann ich eine infektiös-entzündliche Genese der Blutung und Rundzellinfiltrate nicht annehmen.

Über die klinischen Erscheinungen der eben beschriebenen anatomischen Veränderung ist zu sagen, daß kein Symptom vorlag, das ausschließlich und nur auf die Nebenniere zu beziehen wäre. Blutzucker- und Blutdruckherabsetzung bis zur unteren Grenze der Norm, sowie Ausbleiben der alimentären und Adrenalinglykosurie kommt als Ausfallserscheinung ebenso vor bei alleiniger Hypophysenerkrankung, bei Myxoedem ohne anatomische Nebennierenveränderung wie bei anatomischem Addison. Ceelen erklärt die Erscheinungen eines äußerst niedrigen Sympathicustonus bei Myxoedem und makroskopisch wie mikroskopisch normalen, also wohl vollsufficienten Nebennieren dadurch, daß die Endorgane des Sympathicus durch das Schilddrüsensekret erst für das Adrenalin sensibilisiert werden müßten.

Ausgeprägte Addisonsymptome bestanden auch in den anderen Fällen multipler Blutdrüsenerkrankungen beim gleichen histologischen Befund einer einfachen Rindenatrophie, aber meist besser erhaltenem Mark nur selten: im Falle von Maresch Pigmentflecken im Gesicht,

bei Veit-Hochstetter starke Muskelschwäche, die ja als Rindensymptom gilt, ebenfalls bei Held. Im Falle Helds ist zu betonen, daß bei zwar schmalem, aber gut erhaltenem Mark die Rinde weit stärker zugrunde gegangen war als im vorliegenden Fall, fast ganz durch Bindegewebe ersetzt war mit wenigen, zum Teil auch untergehenden Adenomknoten. Der Heldsche Befund nähert sich damit morphologisch den Befunden der idiopathischen oder cytotoxischen Schrumpfnebenniere. Bei diesen ist die Entwicklung ausgesprochener Addisonsymptome bei meist reichlich vorhandenem Mark auffallend und legt Rößles Vermutung nahe, daß das wichtigste Moment für die Entstehung eines Addison die Trennung von Mark und Rinde sei.

Ovar: Die Rinde der auffallend kleinen Organe ist sehr schmal, nirgends mehr Follikel sichtbar. Sie enthält besonders im Übergang zum Mark zahlreiche kleinere und größere Follikelnarben, in deren Umgebung und besonders im Mark zahlreiche sklerotische Gefäße. Zwischen den stark verengten, zum Teil verschlossenen Markgefäßen liegen zahlreiche kleinere, zartwandige, stark gefüllte Gefäße, selten eine kleine Lymphocytenanhäufung. Die Cyste am Pol des rechten Ovars ist nur streckenweise epithelisiert. Ihre Wand besteht meist aus hyalinisiertem, derbem Bindegewebe. Der Cysteninhalt besteht aus homogenen Eiweißmassen, in denen an einer Stelle eine Blutzellansammlung liegt.

Diagnose: Hochgradige Atrophie des Eierstocks, Verschmälerung und Verödung der Rinde. Entlastungshyperämie des Markes, starke Sklerose der Markgefäße. Follikelcyste.

Alle diese Erscheinungen sind bei klimakterischer Involution beschrieben, in der Stärke des vorliegenden Falles allerdings erst jenseits des 60. Jahres (Aschoff, Lehrb. Bd. 2, S. 562). Eine chronische Entzündung ist nach den oben angestellten Erwägungen auch hier nicht anzunehmen.

Der Thymus ist vollständig in Fettgewebe umgewandelt, nirgends Lymphocyten, kein Hassalsches Körperchen.

Diagnose: Thymusinvolution.

Die Epiphyse besteht aus zahlreichen runden Zellgruppen, ist zellreicher als die des erst beschriebenen Falles. Einige Verkalkungsherde vorhanden, keine Infiltrate.

Diagnose: Eher leichte Hypertrophie der Epiphyse.

Genitaltrakt: Die Schleimhaut des Uterusfundus ist durch eine mächtige Blutung völlig in ihrer Struktur zerstört. Äußerst selten sind noch atrophische Drüsenlumina und Epithelzellhäufchen zu erkennen. Die Muskulatur ist atrophisch. Eine keilförmige hyaline Zone zieht vom Stratum vasculare bis zur Oberfläche der Schleimhaut. Die zahlreichen Gefäße sind in Intima und Media hyalin entartet, in ihrer Lichtung verengt, oft bis zum Verschluß.

Diagnose: Auffallend starke Atrophie der Schleimhautdrüsen, geringere des Myometriums. Apoplexia uteri infolge starker Arteriosklerose, Infarkt des Myometriums. — Die Cervix uteri zeigt Desquamation des Schleimhautepithels, in der Submucosa mäßig viel schleimgefüllte Drüsenquerschnitte, deren Epithelien stark atrophisch und desquamiert sind. Die Muscularis besser erhalten als im Fundus. Auch hier starke Wandentartung der Gefäße.

Die Vagina: Die Epithelschicht ist stark verdünnt, ihre Einzelelemente verkleinert. Das Bindegewebe der Tunica propria und der Submucosa ist sehr zellarm, zum Teil hyalinisiert. Elastikafärbung zeigt Vermehrung des elastischen Gewebes der Submucosa, ihr Muskellager ist sehr verschmälert, die Einzelfaser hyalin entartet und atrophisch.

Diagnose: Altersatrophie der Vagina (auch die Vermehrung der elastischen Fasern der Submucosa ist als Altersveränderung beschrieben.

Mamma: Das drüsige Bindegewebe ist stark atrophisch. Die seltenen Ausführungsgänge sind seitlich zusammengedrückt, zum Teil obliteriert. Das Bindegewebe ist teilweise hyalin entartet, ebenso die Gefäßwandungen.

Diagnose: Atrophie der Mamma.

Herz: Starke Fragmentation der Muskulatur, die einzelnen Muskelfasern sind sehr verschieden breit, die meisten schmal, wie seitlich zusammengedrückt, stark pigmentiert. Längs- und Querstreifung nirgends mehr zu erkennen, häufig verwischt durch hyaline, seltener durch wachsartige Degeneration. Hier und da völlige Nekrose einer Faser mit Lymphocytenansammlung in ihrer ganzen Länge. Vermehrung und Verbreiterung sowie leichtes Oedem des interstitiellen Bindegewebes. Auch die Gefäße zeigen hyaline Entartung. Hie und da perivasculär Lymphzellinfiltrate.

Diagnose: Verschiedene Phasen von Atrophie und Degeneration der stark pigmentierten Herzmuskelfasern.

Aorta: Das Bindegewebe der Intima ist an den makroskopisch seltenen Stellen fleckförmiger Atheromatose hyalin und schleimig entartet, an anderen Stellen durchblutet. Die Media ist stark atrophisch, nicht breiter als die Intima, an einigen Stellen sogar schmäler, obwohl in diesem Präparat keine Intimaproliferation vorliegt. Die Außenschichten der Media sind stark vascularisiert, mäßig zellig infiltriert.

Diagnose: Ungewöhnlich starke Mediaatrophie der Aorta.

Leber: Die Läppchen sind etwas unregelmäßig zusammengestellt, einzelne stärker verkleinert. Die Leberzellen, besonders im Läppchenzentrum, von ungleicher Größe, manchmal ohne Kern, mit Abnutzungspigment beladen. Hie und da Herde nekrotischer Leberzellen mit lymphzelligem Infiltrat. Bei Eisenfärbung Haemosiderinablagerung physiologischen Grades in Uferzellen und peripheren Leberzellen. Im Binde-

gewebe der Glissonschen Kapsel ab und zu lymphocytäre Ansammlungen mit vereinzelten Polykerneosinophilen.

Diagnose: Braune Atrophie der Leber.

Pankreas: Acinargewebe wie Inselapparat im ganzen gut erhalten. Die Einzeldrüsen sind verkleinert, ihre Zellen atrophisch. Besonders in den Randteilen sind öfters ganze Zellen und Zellhaufen ausgefallen und nur das umgebende Bindegewebe stehengeblieben. Hier findet sich manchmal eine leichte Lymphocytenanhäufung. Auch zwischen dem gesunden Acinargewebe sind besonders perivasculär und um einen größeren Ausführungsgang kleine lockere lymphoide Zellansammlungen zu erkennen. Die Gefäße zeigen leichte Wandverdickung mit Atrophie der Muskulatur.

Diagnose: Senile Atrophie des Panktreas.

Lungen: Beginnende pneumonische Infiltration der Alveolen mit begleitendem Oedem, vikariierendem Emphysem, starker Kapillarhyperämie, Blutaustritten auch ins Interstitium.

Diagnose: Pneumonie.

Nieren: Rinde gegenüber dem Mark verschmälert. In Mark und Papille starke Vermehrung des Bindegewebes, das zum Teil hyaline Entartung zeigt, zum Teil einen auffallenden Umschlag in basophile Färbung, so daß Bilder ähnlich der schleimigen Degeneration entstehen. Glomeruli unversehrt. Atrophie und Desquamation vor allem der Rindenharnkanälchenepithelien, hier an einigen Stellen diffuse Lymphocytenanhäufung. Starke Erweiterung der intertubulären Kapillaren.

Diagnose: Senile Atrophie der Niere (vgl. Veit-Hochstetter). — Die Verbreiterung des Markgerüstes ist von Aschoff als »Alterssklerose des Nierenmarks« beschrieben (zitiert nach Rößle).

Milz: Vermehrung und Vergrößerung der Malphigischen Körperchen, in denen keine Keimzentren zu finden sind. In der roten Pulpa verhältnismäßig reichlich Lymphocyten und eosinophile Leukocyten sowie größere Herde von Blutpigmentanhäufungen in Pulpazellen. Dieselbe Haemosiderose zum Teil auch in der Kapsel.

Diagnose: Mäßiger Status lymphaticus der Milz (beim echten Status lymphaticus ist das Milzgewicht durchschnittlich 250 g, hier 130 g).

Knochenmark: An vielen Stellen zwischen den Fettzellen rotes Mark. Ablagerung körnigen Blutpigments in den Maschen des Reticulums. Riesenzellen in mittlerer Menge und o. B. Keine einzelnen Lymphocyten, keine Lymphfollikelbildung, keine Keimzentren ähnlichen Gebilde.

Diagnose: Geringe Hyperplasie und Haemosiderose des Knochenmarks.

Lymphknoten: Sekundärknötchen auf den meisten Schnitten vermindert. Nirgends eine Vermehrung der Keimzentren. Die ingui-

nalen und axillaren Knötchen sind verhältnismäßig lymphocytenarm, die des Lungenabflusses nur wenig anthrakotisch. Mehrmals geringfügige Blutungen zwischen die Lymphocyten in den Sinus. Das bindegewebige Stützgerüst tritt auf einigen Schnitten besonders deutlich hervor.

Diagnose: Eher leichte Rückbildung der Lymphknoten.

Zungengrund: Lymphfollikel mit Keimzentren unter der Schleimhaut sind reichlich vorhanden, überall durchwandernde Lymphocyten.

Blut: Die weißen Blutzellen in verschiedenen Organen waren in den größeren Gefäßlichtungen ausgezählt und zeigen eine lymphocytäre und eosinophile Vermehrung.

Diagnose: Lymphatische Organe zum Teil gut, zum Teil mäßig gut erhalten. Die starke Leukopenie bei leicht hyperplastischem Knochenmark kann ich nicht deuten. Die Lymphocytose des Blutes ist bei Fehlen eines Status lymphaticus rein relativ.

Quergestreifte Muskulatur: Hyalinentartung einzelner, Atrophie anderer Muskelfasern bis zu vollkommenem Schwund derselben.

Diagnose: Atrophie der Skelettmuskulatur.

Hirn: Auf formolfixierten, thioningefärbten Schnitten durch die Großhirnrinde ist keine Vermehrung der Glia und keine schwerere Veränderung der Ganglienzellen nachweisbar, vor allem kein Ausfall an nervöser Substanz. Eisenpigment ist hie und da in perivasculär gelegenen Rundzellen gespeichert. — Kleinhirn, Brücke und Stammganglien zeigten histologisch auch nichts Krankhaftes. Auffallend ist lediglich auf Schnitten durch die Oliven eine starke Anhäufung kleinerer und größerer Corpora amylacea im Bereich der olivocerebellaren Faserung an den Stellen ihres Einstrahlens in das Olivenvließ. Ebenfalls reichlich sind Corpora amylacea in den Hintersträngen, in geringerem Grade auch in den Meningen im Bereich des oberen Brustmarkes angehäuft. Es war leider nicht mehr genug Material vorhanden, um mit speziellen Färbemethoden diese Bezirke auf Markscheidenuntergang zu untersuchen.

Diagnose: Es bleibt unklar, wie weit mikroskopisch stärkere Degenerationserscheinungen der nervösen Substanz im oberen Brustmark und bestimmten Bezirken der Medulla oblongata vorhanden waren. Makroskopisch waren keine solchen zu erkennen. Sonst Hirn o. B.

Sympathische Ganglien: In Reihen und Haufen angeordnete Ganglienzellen sind in genügender Menge vorhanden, reichlich, aber nicht ungewöhnlich pigmentiert, zeigen keine erkennbaren krankhaften Veränderungen. Die wellig verlaufenden Nervenfaserzüge lassen bei van-Gieson-Färbung keine Vermehrung des umscheidenden Bindegewebes erkennen.

Diagnose: Sympathische Ganglien o. B.

Zusammenfassung des makroskopischen und mikroskopischen Sektionsbefundes: Bei einer 52jährigen Frau wird eine abnorme Kleinheit der Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren und Ovarien gefunden. Histologisch: Hochgradige Verödung des Hypophysenvorderlappens bei intaktem Hinterlappen. Starke einfache Atrophie und Lymphocytose der Schilddrüse, die ebenso wie die hochgradige einfache Atrophie der Nebenniere Ähnlichkeit mit physiologischen Altersveränderungen zeigt. — In dieser Stärke vorzeitige klimakterische Involution der Ovarien. — Thymusinvolution. Im Genitaltrakt starke Rückbildung der vom Zyklus abhängigen Drüsenanteile, geringere der Muskulatur. Damit stimmt der makroskopisch normale Größenbefund des Uterus und der äußeren Genitalien überein. Milchdrüse atrophisch. Ziemlich starke Atrophie und Degeneration der glatten Muskulatur des Herzens, der Aorta und Organarterien sowie der Skelettmuskulatur. Leichte senile Atrophie von Leber und Pankreas, stärkere der Nieren bei makroskopisch normalem Größenbefund. — Auffallend geringe Arteriosklerose. Kein Status lymphaticus. Geringe Hyperplasie des Knochenmarks. Beginnende hypostatische Pneumonie und haemorrhagischer Infarkt im rechten Lungenunterlappen. Hirn und sympathische Ganglien o. B.

Besprechung der Befunde.

In Hypophyse, Schilddrüse und Nebennieren finden wir, in verschiedener Stärke ausgebildet, einen gleichartigen Prozeß. Die spezifischen Drüsenzellen werden kleiner und vergehen spurlos, das konstituierende Bindegewebe der Organe rückt bei vermindertem Gewebsdruck nach und füllt locker den leer gewordenen Platz aus, so daß es im Verhältnis vermehrt erscheint. Beim Fehlen von Granulombildungen, derbem Narbengewebe und gröberen Gefäßveränderungen sind diese Vorgänge nicht als infektiös-entzündlich bedingt aufzufassen. So sind auch die Lymphocytenansammlungen in Hypohpyse und Schilddrüse, die Riesenzellen in der Hypophyse nicht als Reaktion auf von außen herangebrachte Fremdkörper anzusehen, sondern eher als »Reizantwort auf die Anwesenheit im natürlichen Lebenslauf endogen entstandener Fremdkörper« im Sinne einer »physiologischen Entzündung« (Rößle). Damit stimmt überein, daß die Veränderungen in Schilddrüse und Nebennieren einer natürlichen, wenn auch pathologisch gesteigerten Altersinvolution ähneln. Die Hypophysenverödung allerdings geht weit über solche Vergleichsmöglichkeiten hinaus. Daß dennoch die Hypophysenerkrankung in diesem Falle nicht erst die Veränderungen der anderen Drüsen bewirkt hat, sondern ihnen gleichläuft, dafür, daß eine Systemerkrankung vorliegt, dafür sollen weiter unten Anhaltspunkte gegeben werden.

Der vorliegende Fall ähnelt am meisten dem von Lindemann beschriebenen, bei dem eine reine Atrophie des Parenchyms ohne jede

Vermehrung des Bindegewebes vorlag. Ich zweifle aber nicht, daß auch in anderen Fällen multipler Blutdrüsenerkrankungen (Maresch, Held, Usadel, Richter, Zondek, Ponfick, Uemura) trotz der mehrfach, besonders in der Schilddrüse, beobachteten stärkeren Vermehrung des Bindegewebes der gleiche Prozeß wie hier gefunden wurde.

Daß auch bei einem nicht entzündlichen, passiven Zellvorgang und -untergang eine »Verdichtung und Vermehrung der festen Substanz des leidenden Organs« stattfinden kann, hat R. Virchow für eine bestimmte Art von Degenerationen angenommen und sie als »indurative« Vorgänge bezeichnet. Über die Scheidung ihrer Restzustände von denen aktiver (u. a. entzündlicher) Prozesse sagt er folgendes (Zellularpath., 4. Aufl., S. 401): »Die Leidensgeschichte der Zellen, von denen die Pathologie den Namen trägt, ist zusammengesetzt aus Vorgängen, welche der aktiven, und solchen, welche der passiven Reihe angehören. Das grobe Resultat, der sog. Krankheitsausgang, hat trotz des verschiedenen Charakters der Prozesse in vielen Fällen eine so große Übereinstimmung, daß die endlichen Veränderungen, welche wir nach einer gewissen Zeitdauer des Prozesses antreffen, in beiden Reihen nahezu dieselben sein können.« So könnte theoretisch das Produkt einer chronisch-schrumpfenden Entzündung (wie Falta sie als Systemerkrankung beim klinischen Bilde multipler Blutdrüsensklerose annahm) dem Endresultat eines degenerativen Parenchymausfalls mit wechselnd starker konsekutiver Bindegewebsvermehrung ähneln (wie sie mir bei einem bestimmten Typ multipler Blutdrüsenerkrankungen vorzuliegen scheint).

Den Begriff »Sklerose« gebraucht Virchow gleichsinnig mit »cartilaginescieren« nur für eine besondere Veränderung des Bindegewebes, die als Einleitung der wahren Verknöcherung auftritt, nicht im allgemeinen für Bindegewebsvermehrung (S. 453).

Entgegen diesen theoretischen Erwägungen habe ich in keinem Falle des Schrifttums deutliche Entzündungszeichen in mehreren endokrinen Drüsen zugleich gefunden — das wäre ja aber Voraussetzung bei einem Entzündungsprozeß, der im Anschluß an einen Infekt, also ziemlich gleichzeitig, ein System von Drüsen gleichmäßig ergreift, wie Falta es postuliert. Vielmehr ist bei einem Befund, der eindeutig auf einen Infekt weist, regelmäßig nur eine Drüse befallen: So fand sich bei Hirsch-Jaffé eine Hypo- und Perihypophysitis luica, bei Jungmann ein großer metastatischer Abszeß der Hypophyse, in dessen Umgebung Drüsenzellen in größerer Strecke gut erhalten waren. Bei Claude und Gougerot fanden sich Tuberkel allein in der Schilddrüse. Die Hypophyse war durchzogen von Bindegewebsbalken, chromophile und -phobe Zellen vorhanden. Nebennieren zeigen Sklerose der Glomerulosa, fasciculata normal, reticularis klein. Mark: vermindert und sklerotisch. Hodenatrophie. Diese Sklerose und Atrophie von Nebennieren und Hoden auch als Folge eines tuberkulösen Infekts aufzufassen, scheint

mir beim völligen Mangel spezifischen Granulationsgewebes gewagt. Eine Zellschädigung durch Intoxikation ist natürlich nicht auszuschließen. Dann wäre aber für die Mehrzahl der Blutdrüsen in diesem Falle wieder ein degenerativer, als typischer Prozeß anzunehmen. Die Ausbildung von Tuberkeln in der Schilddrüse wäre dann nur durch eine besondere Organdisposition zu erklären. Ob die Kachexie dieses Falles auf die Hypophyse zu beziehen ist, nicht etwa auf die schwere Tuberkulose, steht bei der verhältnismäßig geringen Hypophysenläsion offen.

Bei Hirsch-Jaffé und Jungmann fand sich in anderen endokrinen Drüsen nur Atrophie, die hier wohl nur abhängig sein kann. Das klinische Bild wies mit Beteiligung von Hinterlappensymptomen auf eine Erkrankung der ganzen Hypophyse hin, so daß man sie nicht als Blutdrüsensystemerkrankung auffassen kann, sondern sie wohl unter die Hypophysenerkrankungen rechnen muß. — In den relativ seltenen Fällen also, wo sich in einer Blutdrüse ein typischer Infekt lokalisiert hatte, ist der anatomische Prozeß nicht gleichartig. Das klinische Bild läßt sich durch die Ausfallserscheinungen dieser einzigen Drüse erklären, wie bei den Hypophysenerkrankungen, manchmal wohl auch durch die Grundkrankheit, die noch in anderen Organen Zerstörungsherde gesetzt hatte, so daß es keine elektive Blutdrüsenerkrankung war (z. B. bei Claude und Gougerot Tuberkel in Leber, Niere, Milz, Haut, cavernöse Lungenphtise).

Ist der anatomische Prozeß aber multipel und gleichartig auf das Blutdrüsensystem beschränkt, so glaube ich in den neuesten, histologisch ausführlich beschriebenen Fällen stets denselben gleichsinnigen primären Parenchymausfall wie hier mit höchstens konsekutiver Bindegewebsvermehrung gefunden zu haben. Auch das Krankheitsbild ist in diesen Fällen einheitlicher. Dies Dahinschwinden der spezifischen Elemente eines ganzen Systems könnte man mit allem Vorbehalt eher »Blutdrüsentabes« als »multiple Blutdrüsenentzündung« nennen.

Beim Versuch, die Natur dieses Vorgangs zu klären, können wir eine toxische Einwirkung der Lues in meinem und Lindemanns Fall nicht ausschließen. Der Wert der Luesanamnese sinkt aber durch ihre Seltenheit im Schrifttum. Lues fehlt in anderen Fällen des beschriebenen Typs bei Maresch, Held, Usadel (1. Fall), Richter. Sie fehlt ebenso in den verhältnismäßig zahlreichen Fällen, wo anscheinend durch den gleichen degenerativen Vorgang einzig im Hypophysenvorderlappen (es bestand eine »reine« oder »fibröse« Atrophie) eine typische progressive Kachexie hervorgerufen wurde. Kaminski hat neuerdings diese Fälle als »endogene« Form der Simmondsschen Krankheit zusammengefaßt und den langsamen Gewebsschwund als Erschöpfung nach zu starker Funktion erklären wollen, da in keinem dieser Fälle, die nur Frauen betrafen, zahlreiche oder besonders schwere Geburten fehlten.

Er hat also Überbelastung der Infektion oder Intoxikation ätiologisch gleichgestellt.

Auch in den Fällen des beschriebenen Typs sind nur Frauen betroffen, auch hier schließt sich meist die Menopause als erstes Ausfallszeichen an Geburt und Wochenbett an, also an eine Zeit gesteigerter Leistungen des Blutdrüsensystems. Leider war im vorliegenden Fall gerade dieser Punkt nicht genau zu klären. Der Übergang in die Menopause scheint sich hier wie auch in manchen Fällen hypophysärer Kachexie langsamer vollzogen zu haben.

Nun ist die Frage, ob »in den durch erhöhte Inanspruchnahme erschöpften Drüsen die postpuerperale Involution in einen fortschreitenden Schwund der spezifischen Elemente übergeht oder sie für eine anderweitige Noxe empfindlich geworden« (Maresch), wohl nur für die Vorstellungen über die Art des zugrunde liegenden Prozesses wichtig. Das Problem bleibt aber: warum wird sonst immer der postpuerperalen Involution ein natürliches Halt geboten, warum werden in unzähligen anderen Fällen die Drüsen nicht empfindlich für eine oft hypothetische Noxe? Die Inanspruchnahme kann auch nur relativ zu groß sein, denn unzählige Frauen halten die Geburt von Zwillingen (Fall Maresch), einem Kind (Usadel), drei (Held), vier (eigener Fall), sechs Kindern (Richter) aus, ohne daß ein ganzes Organsystem bleibend geschädigt würde wie in diesen Fällen. So fordert die große Seltenheit dieses Krankheitstyps im Verhältnis zur Häufigkeit der für seine Entstehung verantwortlich gemachten Schädigungen dringend die Annahme einer seltenen angeborenen Minderwertigkeit einer ganzen Reihe von Drüsen, die sich in Regenerationsunfähigkeit nach physiologischen Lebensvorgängen äußert. Daß eine Schädigung zur Auslösung der Krankheit, zur Manifestation der Schwäche gehört, ist außer Zweifel. Denn bis zu einem gewissen Zeitpunkt im Ablaufe des Lebens haben diese Drüsen ja anscheinend ausreichend funktioniert. Nur würde ich die exogene Schädigung als »fakultative« Bedingung der konstitutionellen Schwäche als notwendiger Voraussetzung, »obligater Bedingung« (J. Bauer) gegenüberstellen. Zu beweisen ist die konstitutionelle Lebensschwäche eines oder mehrerer Organe nie. Wahrscheinlich wird sie durch den Nachweis gehäufter körperlicher Merkmale, in denen der Träger »über die durchschnittliche Variationsbreite hinaus vom Normaltypus abweicht«, wie J. Bauer die Zeichen des von ihm aufgestellten status degenerativus definiert.

Es ist mir klar, daß bei der Anwendung konstitutions-pathologischer Betrachtungsweise auf endokrine Krankheitsbilder zwei große Schwierigkeiten sich ergeben. Fürs erste existieren im Schrifttum äußerst wenig Befunde und Daten, mit denen die gefundenen zu einem bestimmten Konstitutionstyp zusammenzufassen wären. Nur beim thyreo-suprarenalen Typ der biglandulären Erkrankung ist durchgängig auf bestimmte

Merkmale, wie Enge des Gefäßsystems, Herzgröße, Gewicht gelegt. — Zum andern ist bei Schädigungen dieser stoffwechsel-beherrschenden Organe, vor allem bei Beteiligung der Hypophyse, fast kein Organ zu finden, das nicht auch abhängig erkrankt sein könnte. So kann auf den ersten Blick vieles, was als Zeichen einer abnormen Konstitution eine Voraussetzung der Krankheit bildet, auch deren Folge sein. Nur die Zusammenfassung der Befunde läßt dann oft die Bewertung der Einzelmanifestation im Sinne einer Konstitutionsanomalie, einer schon im Keimplasma enthaltenen Abartung zu.

Bei der Schilderung morphologischer Merkmale abnormer Konstitution spielt der Begriff der »hypoplastischen Organe« eine große Rolle und hat zur Aufstellung eines besonderen Konstitutionstyps, des status hypoplasticus (Bartels, Wiesel), geführt. Ein so fest umrissener Typ wie dieser kann hier nicht angenommen werden, da ein integrierender Bestandteil, der status lymphaticus, im eigenen Falle fehlt wie in allen des Schrifttums des hypophyseo-thyreo-suprarenalen wie des thyreo-suprarenalen Typs. — Ein status thymicus wurde nur im Falle von Usadel gefunden (Thymus 15 g, bei einer 38jährigen Frau). — Eine Hypoplasie der Eierstöcke ist in ähnlichen Fällen klinischer Dysfunktion ohne Beteiligung anderer endokriner Drüsen angenommen worden, wo die Sektion zu kleine Ovarien ergab (Klimakterium praecox, J. Bauer). Auch Hypophyse, Schilddrüse und Nebennieren sind im Verhältnis zu der in ihnen herrschenden langsamen Gewebsverminderung so abnorm klein, daß man wohl eine angeborene Unterentwicklung als anatomischen Ausdruck der in ihnen vermuteten Lebensschwäche annehmen darf.

Hypoplasie und zu starke Pigmentation des Herzens und regelwidrige Enge des Gefäßsystems, verbunden mit einer auffallenden Zartheit der Intima der Aorta und Kranzgefäße wird konstant beim thyreo-suprarenalen Typ gefunden, und zwar bei 50-, 52-, 52-, 49jährigen Menschen, bei denen wohl eher eine Arteriosklerose zu erwarten wäre. Beim hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typ findet sich nur im Falle einer 33jährigen Frau (Maresch) die Angabe, das Herz sei kleiner als die Leichenfaust, was wohl für eine angeborene Hypoplasie, nicht für durch Krankheit bedingte Involution geltend zu machen wäre. In den übrigen Fällen wird nur starke braune Atrophie angegeben. Im eigenen Fall war das Herz verhältnismäßig normal groß und schwer, das Myocard aber stark verändert.

Über eine normal weite Aorta berichtet Maresch, im Falle Helds war die Aorta mittelweit, im eigenen unter dem Zwerchfell 4,5 cm, was nach Rößle und Roulet für eine 50jährige Frau in normalen Grenzen liegt. — Weitere Maße liegen leider nicht vor.

Im Falle Helds fand sich Arteriosklerose in Bauchaorta und Kranzarterien, was bei einer 50jährigen Frau nicht verwunderlich ist. Bei

Richter fand sich bei einer 62jährigen Frau in der Aorta auffallend geringe Arteriosklerose, in den Kranzgefäßen nur wenige gelbe Flekkungen. In meinem Falle bestand eine auffallende Zartheit der Intima der Aorta, der Kranzarterien und der Hirnbasisarterien bei einer 52jährigen Frau, was ebenso wie in Richters Falle noch bemerkenswerter wird durch die Tatsache, daß nebenbei myxoedematöse Symptome bestanden, mit denen meist eine stärkere Arteriosklerose verbunden zu sein pflegt. — Wenn nach Aschoff der Einbau von Bindegewebe in die Arterienintima als Reaktion aufzufassen ist auf die weit über den Abschluß des Körperwachstums andauernde Weitenzunahme des arteriellen Systems, so ergäbe sich hier ein Zusammenhang von Enge des Gefäßsystems mit Zartheit der Intima bei älteren Leuten. — Sollte der Befund einer ungewöhnlichen geringen Arterienwandveränderung sich auch in weiteren Fällen des hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typs bestätigen, würde es sich hier um eine auffallende Form des Alterns ohne Arteriosklerose handeln.

Auf Aortenmediaatrophie, auch ein degeneratives Stigma, ist bisher nicht geachtet. Im eigenen Falle war die Media der Aorta sowie die Muskularis der Organarterien hochgradig reduziert.

Eine Hypoplasie des Genitaltrakts ist aus dem Größenbefund des Uterus und dem Weitenbefund der Vagina kaum mehr zu erschließen, da diese sehr wechseln je nach der Zahl der Geburten und der Dauer der Drüsenerkrankung. Bei der Nullipara im Falle Lindemann betrug die Uteruslänge 4,8 cm, im Falle Maresch (Zwillingsgeburt) 5 cm, 11 und 10 Jahre nach der Menopause bei 33- und 34jährigen Frauen. Im vorliegenden Fall war bei einer IV para 16 Jahre nach der Menopause der Uterus normal groß, 1½ Jahr nach Krankheitsbeginn. — Ebenfalls hängen die sekundären Geschlechtsmerkmale und die Skelettmuskulatur so stark von den Erkrankungen der in Frage kommenden Drüsen ab, daß aus ihrer mangelhaften Ausbildung nur mit größter Vorsicht auf eine angeborene Unterentwicklung zu schließen ist. — Diese gewinnt hingegen an Wahrscheinlichkeit, wenn die dürftige Muskulatur zusammen mit einem kleinen grazilen Wuchs und zarten Knochen gefunden wird, so daß im Verein mit anderen Stigmen das Bild etwa einer »hypopituitären Konstitution« (Bauer) oder eines »hyposuprarenalen Temperaments« (Pende und Bauer) entsteht. — Ein graziler Knochenbau ist bei Maresch und im eigenen Fall erwähnt. Trotz der Kleinheit des eigenen Falles (149 cm) darf hier nicht an einen etwa von der Hypophyse abhängigen Zwergwuchs (Erdheim) gedacht werden, da nicht kindliche, sondern normale weibliche Proportionen vorlagen, wie sie auch im Falle Usadel erwähnt werden. Im Falle Lindemann lag eine verhältnismäßig große Beinlänge zu kurzem Oberkörper vor, ein Zeichen, daß die Menopause bei einer 23jährigen Frau hier noch eunuchoide Erscheinungen hervorrief.

In Zusammenfassung all dieser Befunde möchte ich bei ihrer oft starken Abweichung von der Norm und bei der kurzen Dauer der eigentlichen Systemerkrankung (1½ Jahre) doch keine alleinige Abhängigkeit von dieser, also etwa dem Hypophysenausfall, annehmen, sondern sie als morphologische Zeichen einer abnormen Unterentwicklung der Hypoplasie des endokrinen Systems gleichsetzen.

Chlorose hat immer als Zeichen des Infantilismus gegolten und ist zur Dysfunktion des Ovars in Beziehung gesetzt worden. — Den Babinski-Reflex ohne organische Pyramidenbahnschädigung (Pseudo-Babinski) faßt J. Bauer als »funktionellen Infantilismus« auf, da er vor dem 2. Lebensjahre regelmäßig vorhanden ist. Er wird auch bei Basedow, Addison, Neurasthenie u. a. gefunden.

Was Heredität und Familiarität anlangt, so liegen Untersuchungen an Familienmitgliedern bisher in dem Falle von Zondek vor, wo 6 Schwestern im Alter von 35 Jahren ihre Menstruation verloren, worauf bald Haarergrauen, Zahnausfall, große Körperschwäche, Runzeln und Trockenheit der Haut auftraten. Bei der Sektion der einen waren Hypophyse, Nebennieren, Ovarien hochgradig, die Schilddrüse weniger atrophisch. — Für die Addisonsche Krankheit haben Fahr und Reiche (1920) ein konstitutionelles Moment wahrscheinlich gemacht: In ihrem Fall waren 3 Brüder erkrankt.

Anamnestische Angaben über die Familie fehlen im übrigen Schrifttum des hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typs. Im eigenen Fall könnten die erwähnten Nervensymptome bei verschiedenen Familienmitgliedern bei dem dauernden wechselseitigen Ineinandergreifen nervöser und Blutdrüsenregulationen ebenso Äußerungen von Blutdrüsenunterfunktionen gewesen sein. J. Bauer spricht in ähnlichen Fällen von »Blutdrüsenneurose«.

Es finden sich also, wenn auch noch spärlich, Anhaltspunkte für eine abnorme Konstitution, und darum möchte ich annehmen, daß die so seltene anatomische hypophyseo-thyreo-suprarenale Erkrankung nur auf Grund einer angeborenen Schwäche des Blutdrüsensystems zustande kommt.

Fälle des beschriebenen Typs sind wiederholt unter die Simmondssche Krankheit gerechnet worden (Simmonds selbst, Graubner, neuerdings Kaminski). Das ist verständlich, wenn man die progressive Kachexie nicht mehr als führendes Symptom der Simmondsschen Krankheit ansieht (Jaffé, Lichtwitz) oder die myxoedematösen Symptome im Krankheitsbild der Systemerkrankung zurücktreten. Die Befunde in den anderen Blutdrüsen sind nämlich gerade bei der »endogenen« Form der Simmondsschen Krankheit (Kaminski) in ihren Endstadien den hier beschriebenen ungeheuer ähnlich: man kann es einer Atrophie der Schilddrüse und der Nebennieren nicht mehr ansehen, ob sie primär oder sekundär entstanden ist.

Beim Versuch einer anatomischen Differentialdiagnose muß man also in diesen Fällen von den Befunden in den Blutdrüsen selbst absehen und nach den morphologischen Folgen eines frühzeitigen isolierten Hypophysen-Vorderlappenausfalls im Gesamtorganismus suchen. — Ist neben einer starken Abmagerung eine auffallende Kleinheit innerer Organe (Splanchnomikrie) sowie eine starke Atrophie des Genitale (Keimdrüsen hier ausgenommen) vorhanden, so liegt der Schluß nahe, daß ein trophischer Einfluß des Hypophysenvorderkappenhormons wie auf jede andere Körperzelle so auch auf die anderen Blutdrüsenzellen hier ausgefallen sei und daß dieser Mangel erst sekundär zu deren Rückentwicklung geführt habe. In diesen Fällen kommt es nicht mehr zu klinischen Ausfallserscheinungen der sekundär-atrophischen anderen Blutdrüsen.

Zur Klärung dieser Frage möchte ich einen tabellarischen Gewichtsvergleich anführen von Fällen multipler Blutdrüsenerkrankung (Held, Veit-Hochstetter, Heinrichs, 2 eigene Fälle) und Fällen hypophysärer Kachexie (2 von Simmonds). Die Stellung des Falles Thür ist ungewiß (s. Tabelle).

Der sehr sorgfältig beschriebene Fall von Veit-Hochstetter weicht insofern vom hier in Frage stehenden Typ der multiplen Blutdrüsenerkrankung ab, als der Beginn mit Hypophysenhinterlappensymptomen (Polydipsie, Polyurie) sowie der anatomische Befund einer schweren Verschwielung des Hinterlappens und Hypophysenstiels bei geringerer Veränderung des Vorderlappens auf einen im Hinterlappen beginnenden Zerstörungsprozeß hinweisen. Dieser scheint mir gegeben in einer offenbar ostitis-fibrosa-ähnlichen Annagung und Umwandlung der Schädelbasis, die bis zum Hypophysenlager reicht. Die dort befindliche schwielige Verdickung der Dura geht unscharf über in den weißgelblichen Schwielenherd des Hinterlappens. Die erst relativ spät und gering einsetzenden Vorderlappenveränderungen (Mangel an Granulierten, Bindegewebsvermehrung) würden es erklären, daß Schilddrüse und Nebennieren im Gewicht wie histologischem Aussehen annähernd normal und keine Behaarungsmängel gefunden wurden. Die vorhandene Kachexie kann hier kaum auf die Hypophysenvorderlappenveränderung bezogen werden. Es würde sich also nicht um einen hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typ handeln, sondern eher um eine primäre exogene Hypophysenerkrankung mit konsekutiven Veränderungen des Genitales.

Das Gewicht der inneren Organe hat im Falle Helds und dem eigenen 2. Fall zwar abgenommen, aber doch nur in dem Maße, daß man ein prozentuales Mitgehen mit der Körpergewichtsabnahme annehmen kann: So beträgt das Lebergewicht im eigenen 2. Fall 980 g, das sind die normalen 2,5% des Körpergewichts von 36 kg. — Ja, oft bleibt das Gewicht eines inneren Organs relativ zu groß, wie das Herzgewicht von 210 g bei einem Gesamtgewicht von 36 kg in meinem 2. Fall zeigt

Organe	Durchschnittsgewichte (nach Rößle-Roulet)	Held (50j. III para)	V.-Hochstetter 45 j. ♂	Simmonds 48 j. ♀	Simmonds 35 j. ♀	Thür. 37 j. IV para	Heinrichs 38 j. IX para	eigene Fälle 52 j. ♀ (1927)	eigene Fälle 52 j. IV para (1932)
Hypophyse	0,63—0,8 g	0,22	0,5	0,225	0,290	3 mm Durchmesser	0,3	klein	0,28
Schilddrüse	kropffrei 25 g Flachland 30—35 g Kropfland 40—75 g	8,1	40	—	—	18,65	nicht vergrößert, fest	nicht vergrößert	9
Beide Nebennieren	11—14 g	2,53	14	4	klein	3,5	auffallend klein	sehr schmal	3,2
Beide Ovarien . .	10—22 g (20.—30. Jahr) 8—12 g (50.—65. Jahr)	3,3	—	4,5	klein	3,85	—	bohnengroß	4
Beide Hoden . . .	69 g (30. Jahr)	—	12	—	—	—	—	—	—
Epithelkörperchen	obere 0,02—0,03 g untere 0,02—0,04 g	—	e. unt. 2:3 mm	—	—	—	—	—	—
Epiphyse	0,157 g	0,500	—	—	—	—	—	—	—
Gehirn	1337—1404 g (20.—60. Jahr)	1200	1420	—	—	—	—	1130	1040
Milz	149 g	175	120	70	—	—	60	144	130
Beide Nieren . . .	260—290 g	193	230	—	auffallend klein	190	100	288	240
Leber	1200—1600 g (2.5 % des Körpergewichts)	970	1500	—	auffallend klein	770	700	1770	980
Pankreas	60—88 g	56	90	—	auffallend klein	63	—	—	—
Herz	250—300 g ♀ 300—350 g ♂ (Arbeiter)	—	270	115	—	180	275	376	210
R. Lunge	350 g ♀ 420 g ♂	—	690 Pneumonie	—	—	—	—	538	375
L. Lunge	290 g ♀ 356 g ♂	—	700 Pneumonie	—	—	—	—	388	275
Körpergewicht . .	60—70 Kilo	—	37,8 Pneumonie	—	—	—	51	66,1	36
Körperlänge . . .	168 cm ♂ (Soldaten) 160 cm ♀ (nur wenige Messungen)	—	167	—	—	168	155	157	149
Kachexie vorhanden?		Keine Kachexie	starke Abmagerung	progressive Kachexie		Kachexie	keine besond. starke Abmagerg.	keine K.	keine K.

(Herzgewicht: Körpergewicht liegt um 1:200 nach Rößle-Roulet). — Sind aber die Gewichte von Milz, Nieren, Leber (Fall Heinrichs) bei einem Gesamtgewicht von 51 kg bedeutend kleiner als die eines anderen Falles mit einem kleineren Gesamtgewicht (36 kg, mein 2. Fall), ebenso Nieren, Leber und Herz (Fall Thür) auffallend klein bei einem Menschen von 168 cm Länge (leider wurde das Körpergewicht nicht angegeben) — so liegt der Schluß nahe, daß hier ein spezifischer trophischer Einfluß fortfällt. Ich möchte also die Fälle von Thür und Heinrichs unter die hypophysäre Kachexie rechnen. — Daß der Grund des Splanchnomikrie ausschließlich in einer zufällig mangelhaften Partialkonstitution dieser parenchymatösen Organe zu suchen sei, ist auf Grund der zahlreichen gleichsinnigen, aber leider kaum mit Zahlen belegten Angaben aus dem Schrifttum unwahrscheinlich (Simmonds, Fränkel u. a.). — Simmonds betont in einem Falle, »die Organe hätten einer weit älteren Frau entsprochen«.

Die vor allem histologisch und dann besonders im Drüsenteil des Endometriums gefundene Atrophie des Uterus in Fällen des hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typs (Held, Richter, 2. eigener Fall) läßt sich wohl oft von der auch makroskopisch schon sehr auffallenden Genitalatrophie des Schrifttums der hypophysären Kachexie scheiden.

Starke kachektische Abmagerung in dem Grade der Simmondschen Krankheit fehlt bei den multiplen Blutdrüsenerkrankungen. In den Fällen von Maresch, Held, Richter, Usadel, 1. Fall, und dem eigenen wird von »mäßigem«, »leidlichem« Ernährungszustand gesprochen. Die Vermutung Richters, daß dies auf die Verlangsamung aller Lebensvorgänge, also auch des Abbaus, durch das begleitende Myxoedem zurückzuführen sei, hat etwas Bestechendes. (Myxoedematöse Symptome fehlen im Bilde der hypophysären Kachexie.) Zur Illustration einige Daten der Gewichtskurve meines 2. Falles: In den ersten vier Wochen des Klinikaufenthaltes hielt sich die 149 cm große Patientin annähernd auf der Höhe des Eintrittsgewichtes von 49 kg, der Grundumsatz auf der Höhe von — 30%. Die darauf einsetzende Thyreoidinmedikation führte innerhalb von 14 Tagen zu einem Gewichtsverlust von über 6 kg und einer Grundumsatzsteigerung von −30% auf +1%. Erst durch die Thyreoidinmedikation war der Anstoß zu starker Gewichtsabnahme und raschem Kräfteverfall (nach kurzem Aufleben) gegeben.

Ein letztes differentialdiagnostisches Moment scheint mir noch auf dem Gebiete der Therapie gelegen: In einem Falle durch die Sektion bestätigter hypophysärer Kachexie (von Prof. Reye, Hamburg, behandelt) wurde mit Unterbrechungen durch 11 Jahre hindurch eine kausale Therapie mit frischem Hypophysenvorderlappen vom Rind getrieben, in deren Verlauf nicht nur eine auffallende Besserung der psychischen und körperlichen Allgemeinsymptome, sondern auch ein

deutliches Wachsen der Augenbrauen- und Schamhaare auftrat. Diese Besserung war an die spezifische Verwendung von Hypophysenvorderlappensubstanzen gebunden (Praephyson half ebenfalls); sie ging bei Aussetzen der Behandlung zurück. Bei einer Thyreoidinkur waren starke Vergiftungserscheinungen aufgetreten. — Über eine ähnliche therapeutische Beeinflussung multipler Blutdrüsenerkrankungen ist leider noch nie berichtet. Meist trat nur eine vorübergehende Besserung nach Thyreoidin auf (Maresch, Usadel, eigener Fall).

Zusammengefaßt scheint also die Ausbildung der klinischen Symptome wie der anatomischen Folgen weitgehend von dem Zeitpunkt abzuhängen, in dem Schilddrüse, Nebennieren und Keimdrüse versagen. Daß dieser Zeitpunkt durch die Partialkonstitution dieser Organe in hohem Maße bedingt ist, steht außer Zweifel. — So kann ich im vorliegenden Falle den Keimdrüsenausfall, der 16 Jahre vor dem Auftreten eindeutiger Hypophysensymptome (Gewichtsabnahme, Kräfteverfall) lag, nicht als hypophysär bedingt auffassen. Ergrauen der Haare ist auch nach alleinigem Keimdrüsenausfall die Regel. — Auch die anamnestischen Daten der Dysfunktion der Eierstöcke weisen auf eine selbständige Organschwäche hin. Gegen eine führende Stellung der Hypophyse im vorliegenden Krankheitsbild spricht ebenfalls das gleichzeitige Auftreten der myxoedematischen Symptome.

Unzweifelhaft handelt es sich hier also um eine gleichwertige, wahrscheinlich angeborene Hinfälligkeit von Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren und Eierstöcken, also eine Systemerkrankung auf konstitutioneller Grundlage. — Klinisch war die Nebennierenschwäche als einzige nicht eindeutig in Erscheinung getreten.

Als Beispiel für eine letzte anatomische Form multipler Blutdrüsenerkrankungen möchte ich im folgenden kurz über einen Fall ausgedehnter Krebsmetastasierung berichten, der zuerst klinisch in der Nervenklinik der Charité (Prof. Bonhoeffer) beobachtet worden war: Die 46jährige Ehefrau J. C. ist seit einer vor 2 Jahren erfolgten Radikaloperation der rechten Mamma und anschließender Röntgenbestrahlung arbeitsunfähig. 3 Monate vor dem Tode erstmalig Schwindelanfall, Erbrechen. Die klinische Untersuchung ergibt alle Symptome eines Kleinhirnherdes sowie nicht zu lokalisierende Großhirnherdsymptome. Bei der Ventrikulographie füllen sich alle Ventrikel bis auf den 4. Ventrikel gut mit Luft, sind mäßig erweitert. In den letzten 3 bis 4 Tagen tritt eine sich rasch ausbreitende braune Pigmentierung des ganzen Körpers auf. Tod unter Zeichen der Kreislaufschwäche.

Die Sektion (S. 533/33)ergab: Allgemeine Carcinose nach früher vorgenommener operativer Entfernung eines rechtsseitigen Brustdrüsencarcinoms. Fehlen eines lokalen Rezidivs, keine regionären Metastasen. Multiple, zum Teil kleine, symmetrische Metastasen des Großhirns, große Metastase des Oberwurms des Kleinhirns mit Aus-

füllung der Rautengrube und eigenartiger schleimiger Erweichung der Metastase. Vollständige metastatische Durchwachsung von Eierstöcken und Nebennieren, Krebsknoten beider Schilddrüsenlappen und des Hypophysenvorderlappens. Zwei größere Metastasen des Pankreas, vereinzelte der Lungen. Multiple kleine Metastasen in Nieren und Leber, stärkere metastatische Durchwachsung der Bifurkationsdrüsen.

Histologisch wurden untersucht: Hypophyse, Gehirnmetastase, Schilddrüse, Nebennieren, Ovarien, Pankreas.

Hypophyse mikroskopisch: In der Metastase im Hypophysenvorderlappen zeigt die Geschwulst einen deutlich alveolären Bau. Innerhalb jeder Alveole sind die Krebszellen in eine bläuliche, äußerst feinfasrige Masse eingelagert. Der Übergang zum Hypophysengewebe ist äußerst unscharf. Der übrige Hypophysenvorderlappen zeigt überaus reichlich eosinophile Zellen, auch in den Randpartien. Hauptzellen und Basophile treten an Zahl zurück.

Schilddrüse: Beide Schilddrüsenlappen sind von regelrechter Größe, sie zeigen auf dem Schnitt harte, grauweiße, alveolär gestaltete Neueinlagen. Mikroskopisch: Zwischen kolloidgefüllte Follikel mit meist flachem Epithel schieben sich im septalem Bindegewebe kleinere und größere Krebszellnester und -stränge. Zum Teil sind auch nur die interstitiellen Gefäße mit Geschwulstthromben gefüllt. An anderen Stellen ist kein Kolloid mehr vorhanden, die Follikel sind mit lockeren Krebszellhaufen, Blutzellen und abgeschilferten Epithelien gefüllt, das interstitielle Bindegewebe in größerem Ausmaß krebsig durchwachsen.

Nebennieren: Die linke Nebenniere ist kleinapfelgroß, knollig verdickt, die rechte zeigt Verdickungen bis zu Walnußgröße. Auf dem Durchschnitt sieht man nur geringe Reste von normalem Nebennierengewebe. — Mikroskopisch: Nur an einem Pol ist die Struktur der Rinde noch deutlich zu erkennen. Das kleinzellige Krebsgewebe dringt hier schrittweise gegen die zona glomerulosa zu vor und verdrängt, die Struktur der zona fasciculata nachahmend, die Rindenzellen. Diese liegen manchmal, aus ihrem Verbande gelöst, einzeln nebeneinander, sind zum Teil kernlos, zum größeren Teil aber gut erhalten. An anderen Stellen ist die Rindenstruktur vollständig zerstört, hier gibt es nur noch zum Teil nekrotisches Krebsgewebe in soliden Strängen, das über die Organgrenze ins umgebende Fettgewebe hineingewuchert ist. — Zum Teil schleimige Entartung des Krebsstromas. — Mark nicht getroffen. In den meisten Gefäßen Geschwulstthromben.

Eierstöcke: Beide Eierstöcke haben mindestens Kastaniengröße, mit maulbeerartiger Oberfläche. — Mikroskopisch: Follikel nirgends mehr vorhanden. Rinde wie Mark erfüllt von kernreichem, in großen Bezirken nektrotischem Krebsgewebe, unter dem hier und da noch corpora albicantia zu erkennen sind. Der Krebs wächst meist in soliden Strängen und Nestern. Ausgesprochene Polymorphie der Geschwulst-

zellkerne. Starke Sklerose und Geschwulstthrombose der Markgefäße.

Pankreas: Die Bauchspeicheldrüse ist besonders in ihrem Schwanzteil verdickt und verhärtet. Auf dem Längsschnitt zeigt sie feste Körnung, die im Schwanzteil von 2 größeren und einigen kleineren graubraungelben Knoten durchsetzt ist. — Mikroskopisch (Schwanzteil): Acinargewebe fast ganz ersetzt durch zellreiches, in soliden Nestern wucherndes Krebsgewebe mit großen nekrotischen Bezirken. Inseln zum Teil gut erhalten, zum Teil ganz von Krebsgewebe umwachsen. Geschwulstthromben in den Gefäßen.

Hirnmetastase: Die Geschwulst wächst hier in kleinen Gruppen und Nestern, die zwischen sich kaum mehr ein fasriges Stroma erkennen lassen. Statt dessen sind die Zellen eingelagert in eine bläuliche, sehr feinfasrige Grundsubstanz. Die untersuchte Metastase ist im Zentrum nekrotisch. Die Kerne der Krebszellen zeigen eine ziemlich starke Polymorphie und Hypochromasie.

In Hypophyse und Schilddrüse ist anscheinend noch genügend funktionstüchtiges Gewebe erhalten, ebenso im Pankreas, während die Nebennieren und Eierstöcke fast ganz krebsig umgewandelt und in ihrem Volumen vermehrt sind. Damit stimmt überein, daß klinisch nur Ausfallserscheinungen der Nebennieren sich bemerkbar machten (Pigmentation). — Im übrigen beherrschten die Symptome der Hirnmetastasen das Krankheitsbild. — Die histologische Beschreibung der einzelnen Drüsen läßt erkennen, daß das vom Krebs verschonte spezifische Drüsengewebe nicht in sich verändert ist. Es fehlt also an Anhaltspunkten, hier hypoplastische Organe als loci minoris resistentiae anzunehmen. Vielmehr sei die Vermutung gestattet, daß eine Umwälzung im ganzen System — die Frau war im Beginn der Menopause — dies einheitlich empfindlich gegen dieselbe Noxe machte. — Eine Abhängigkeit von Stoffwechsel und Beanspruchung scheint auch bei den auffallend zahlreichen Hirnmetastasen mitgewirkt zu haben: wie die Klinik berichtet und nach Angabe der Verwandten war die Patientin außergewöhnlich intelligent und geistig tätig.

Fall 4.

In einem ähnlichen Fall (Sektion 17/1934) ergibt die Sektion einer 50jährigen Frau: Generalisierte Carcinose bei früher exstirpiertem linksseitigem Mamma-Ca (nach klinischer Angabe vor 2½ Jahren). Ausgedehnte Metastasen des Skelettes, der Haut, dichtstehende Konglomeratcarcinose des linken Leberlappens, fast diffuse Durchwachsung der Lungen, der Pleura. Carcinose der Innenfläche der Dura. Kleinknotige Metastasen der Nieren und Nebennieren. Metastasen in rechtsseitigen Achsellymphknoten. Vollständige carcinomatöse Durchsetzung und Schrumpfung der Schilddrüse. Metastasen in paratrachealen,

retro-mediastinalen, mesenterialen, paraaortalen und inguinalen Lymphknoten. Metastase in der Hypophyse. Geringe, wahrscheinlich kachektische Pigmentierung. Allgemeine Kachexie.

Bei einer 50jährigen Frau sind also neben stark ausgebreiteter Carcinose anderer Organe Schilddrüse, Nebennieren und Hypophyse von Metastasen durchsetzt. Nach klinischer Angabe bestand Polyurie. Leider fehlen Angaben über die Ovarien.

Zusammenfassung.

1. Es wird über 2 Fälle multipler Blutdrüsenerkrankungen berichtet, die klinisch unter dem Bilde des Myxoedems verliefen, anatomisch aber verschiedene Bilder des Gewebsuntergangs zeigen.
2. Der erste Fall zeigt das zufällige Zusammentreffen zweier voneinander unabhängiger Erkrankungen: Eine embolische Zerstörung des Hypophysenvorderlappens tritt zu einer sicher älteren chronischen Schilddrüsenentzündung. — Die Eierstöcke waren klimakterisch zurückgebildet, die Nebennieren erweicht. — Klinnisch bestanden keine Ausfallserscheinungen, die auf die Hypophyse zu beziehen wären.
3. Im zweiten Fall wird ein primärer langsamer Ausfall der spezifischen Zellen mit leichter konsekutiver Bindegewebsvermehrung (Entlastungsfibrose) gleichartig in Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren gefunden, daneben klimakterische Involution der Eierstöcke. Im klinischen Bilde boten Hypophyse, Schilddrüse, Eierstöcke deutliche Ausfallserscheinungen.
4. Der beschriebene Vorgang kann nur als degenerativ, nicht als infektiös-entzündlich aufgefaßt werden. Seine auffallende Ähnlichkeit mit physiologischen Altersvorgängen wird betont.
5. Der beschriebene Fall wird mit ähnlichen (Maresch, Lindemann, Held, Richter, Usadel) zusammengefaßt und gezeigt, daß in den seltenen anderen Fällen hypophyseo-thyreo-suprarenaler Erkrankung, wo ein typischer Infekt vorliegt, nur eine Blutdrüse von ihm ergriffen ist, nie das ganze System, daß also eine »Blutdrüsenentzündung« nach dem Schrifttum nie multipel ist.
6. Im vorliegenden Fall wird der primäre Parenchymausfall als konstitutionell bedingt angesehen, ausgelöst vielleicht durch toxische Einflüsse (Lues) oder relative Überbelastung (Geburt und Wochenbett). Es wird versucht, mit morphologischen Daten die Annahme einer abnormen Konstitution zu stützen.
7. Es wird versucht, den hier schärfer umrissenen hypophyseo-thyreo-suprarenalen Typ von der hypophysären Kachexie abzugrenzen.
8. Als Beispiel für eine (vielleicht im Klimakterium begründete?) Systemdisposition gegenüber derselben Noxe werden kurz zwei Fälle allgemeiner Krebsmetastasierung im Blutdrüsensystem beschrieben.

Literatur.

J. Bauer: Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 3. Aufl. 1924.
Ders.: Der jetzige Stand der Lehre von den Aufbrauchskrankheiten. Dtsch. med. Wochschr. 1922, Nr. 40.
Benda in Hdb. H.-Lubarsch. Kpt. Hypophyse, zit. nach Kaminski.
W. Berblinger: Die Hypophysen-Krankheiten. Med. Kl. 1933, Nr. 25, S. 831.
H. van den Bergh: Vorlesungen über die Zuckerkrankheit. 1926.
A. Biedl: Lehrbuch der inneren Sekretion. 3. Aufl. 1916, Bd. 1, und 2. 4. Aufl 1922, Bd. 1 (1. Teil) und Bd. 3.
St. Blasek: Frkf. Zeitschr. f. Pathol. 38, 1929, 3. S. 502.
Bloch: zit. nach Blasek.
Borchardt: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 143. Bd. 1923.
Ceelen: zit. nach Hdb. Henke-Lubarsch, Bd. 8, S. 361.
Claude und Gougerot: zit. nach Graubner.
Dietrich und Siegmund: Hdb. Henke-Lubarsch Bd. 8, Kpt. Nebennieren, S. 953ff.
H. Dimmel: Wien. Arch. f. inn. Med. 13. 2., S. 377, 1926.
Donath und Lampl: Wien. Klin. Wochschr. 1920, S. 962.
Erdheim: zit. nach Rößle. Erg. d. allg. Path. 18. 2. 1917.
Fahr: Frkf. Zeitschr. f. Path. 22, S. 231, 1919; zit. nach Held.
Fahr und Reiche: Frkf. Zeitschr. f. Path. 22, 1920.
Falta: Die Erkrankungen der Blutdrüsen, 2. Aufl. 1928.
Ders.: Hdb. d. inn. Med. von Bergmann-Stähelin, Bd. 4, 2. Teil. 1927.
Ders.: Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 30 u. 31.
Ders.: Mitt. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien, 1910, S. 24.
Fränkl: Dtsch. med. Wochschr. 1916, Nr. 44.
Fuchs in Hdb. Henke-Lubarsch, Kapitel Hypophyse, zit. nach Kaminski.
E. von Gierke: Kpt. Drüsen mit inn. Sekretion im Lehrb. Aschoff, Bd. 2, 7. Aufl. 1928.
Goldstein: zit. Hdb. Henke-Lubarsch Bd. 8, S. 243.
Gougerot und Gy: zit. nach Falta.
Graubner: Zeitschr. f. klin. Med. 1925, Bd. 101, S. 249.
Grassel: zit. nach Falta.
Heinrichs: Ztrbl. f. Path. Bd. 56, 1932/33.
Held: Virch. Arch. 261, H. 2, S. 600. 1926.
Hirsch-Berberich: zit. nach Graubner.
Hochstetter: Med. Klin. 1922, Nr. 21.
Jaffé: zit. nach Kaminski.
Jakob: zit. nach Graubner.
Jungmann: zit. nach Graubner.
J. Kaminski: Frf. Zeitschr. f. Path. 45, 1933.
R. Klingner: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 123, H. 1—2, 1933.
Knoll: zit. nach Graubner.
R. Köhler: Virch. Arch. 1931, 281, S. 466.
Kovàcs: zit. nach Köhler.
E. Kraus: Ziegl. Beitr. 78, 2, S. 283, 1927.

Kreibig: Frkf. Zeitschr. f. Path. 36, 3, S. 668, 1928.
Landau: zit. nach Rößle.
Lichtwitz: zit. nach Kaminski.
Lindemann: Virch. Arch. Bd. 240, S. 11, 1922.
Lubarsch: in Diskussion Verh. path. Ges. 1926, S. 217.
Maresch: Verh. path. Ges. 1914.
Merkel: zit. nach Kaminski.
Murri: Rif. med. 1911, Nr. 4.
Oberndorfer: zit. im Hdb. H.-Lubarsch, Bd. VIII, S. 985.
Omelsky: zit. nach Köhler.
Pende: zit. nach J. Bauer.
Perrando: zit. im Hdb. H.-Lubarsch, Bd. VIII, Kpt. Schilddrüse.
Ponfick: zit. nach Graubner.
Pribram: zit. nach Falta.
Redlich: Med. Klin. 1930, Nr. 34, S. 1255.
Reye: zit. nach Kaminski.
F. P. Richter: Dtsch. med. Wochschr. 1929, Nr. 42, S. 1760.
Roger et Garnier: zit. in Hdb. H.-Lubarsch, Kpt. Schilddrüse.
R. Rößle: Verh. pathol. Ges. 17, 1914.
Ders.: Erg. d. allg. Path. 18, 2, 1917.
Ders.: Verh. path. Ges. 1923.
Ders. und Roulet: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin, J. Springer, 1932.
Schäfer: zit. nach Graubner.
V. Schilling: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. G. Fischer, Jena 1924.
Schlagenhaufer: zit. nach Graubner.
Schmincke: zit. in Hdb. H.-Lubarsch, Bd. 8, S. 985.
M. B. Schmidt: Verh. path. Ges. 21, S. 212, 1926.
Simmonds: Virch. Arch. 217, S. 226, 1914.
Ders.: Dtsch. med. Wochschr. Nr. 44, 1916.
Ders.: Dtsch. med. Wochschr. 1918, S. 852.
Sourdel: Thèse de Doctorat. Paris 1912.
Tauber: zit. nach Kaminski.
Thomas: zit. nach Rößle.
Thom: zit. nach Rößle.
W. Thür: Frkf. Zeitschr. f. Path. 36, 3, S. 661, 1918.
Uemura: zit. nach Held.
Usadel: Frkf. Zeitschr. f. Path. Bd. 44, H. 3, 1933.
Veit: Frkf. Zeitschr. f. Path. 1922, S. 1.
Virchow: Cellularpathologie, 4. Aufl. 1871, S. 51ff., S. 401ff., S. 432ff.
W. von Jauregg: zit. in Hdb. H.-Lubarsch, Bd. 8, Kpt. Schilddrüse (Wegelin).
Wegelin: Kpt. »Schilddrüse« Hdb. H.-Lubarsch, Bd. 8, S. 361ff.
von Werth: Frkf. Zeitschr. f. Path. 8, 401, 1911.
Werthemann: Klin. Wochenschr. 1930, Nr. 4, S. 182.
Wiesel: zit. in Hdb. H. Lubarsch, Bd. 8, S. 985.
Wölfler: zit. nach Rößle.
H. Zondek: Dtsch. med. Wochschr. 1923, Nr. 11, S. 339.

Lebenslauf.

Am 2. Juli 1908 als Tochter des damaligen Oberlehrers Dr. Arnold Reimann zu Rixdorf (Neukölln) bei Berlin geboren, bestand ich Ostern 1927 die Reifeprüfung an der Staatlichen Augusta-Schule zu Berlin. Nach einem Semester altphilologischen und historischen Studiums ging ich im Herbst 1927 zum Studium der Medizin über. In fünf vorklinischen Semestern in Göttingen, München, Berlin und Freiburg zogen mich vor allem anatomische Studien an. Während der sechs klinischen Semester in Freiburg und Berlin beschäftigte ich mich besonders mit innerer Medizin und pathologischer Anatomie. Im Sommersemester 1932 erhielt ich von Herrn Professor Rößle das Thema dieser Arbeit, die im September 1933 beendet wurde. Durch einen Unfall verzögerte sich meine Meldung zum Staatsexamen, so daß ich dieses erst im März 1934 beenden konnte. Am 1. Juni 1934 trat ich das Medizinalpraktikantenjahr an der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Moabit (Direktor Geh. Rat Prof. Zinn) an. Am 1. Oktober 1934 ging ich zur Neurologischen Abteilung des gleichen Krankenhauses über (Direktor Dr. Kipp). Seit dem 1. Juni 1935 arbeite ich als Volontärin im Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Kinderkrankenhaus Berlin N.

Margarete Reimann.